



Clofarabine kezelés a gyermekkori akut leukémia relapszusos eseteiben

Szegedi István, Kovács Gábor, Kriván Gergely, Kiss Csongor

Gyermekkori akut lymphoblastos leukaemia: tények

- A leggyakoribb malignitás, **relapszus a 4. leggyakoribb**
- Leggyakoribb halálozási ok, kezelés nélkül a túlélés 3 -6 hó
- A gyermekkori ALL túlélése (DFS) 15%-ról (1960) körülbelül **80%-ra** javult 2003-ra*
- A gyermek ALL esetek **20%-a kiújul**, prognózisuk lehangoló*
- CR gyakori, de a **tartós válasz** relapszus/refrakter ALL esetén **ritka**, korai BM relapszus, T-sejtes: 5 éves DFS kevesebb, mint 30% még allogén-HSCT-vel is (Paganin, 2008)
- **Median túlélés** ≥ 2 megelőző kezelés után **9-10 hét***

* Pui et al: *N Engl J Med* 2004;350:1535-48. / Schrappe M et. al., *Leukemia*. 2000;14:2193-2194.

Gaynon PS et. al., *Leukemia*. 2000;14:2223-2233./ Pui, C et al. *N Eng J Med* 2006; 353;2:166-178 /
Evoltra® European Public Assessment Report

A kiújult/refrakter gyermekkori ALL jellemzői

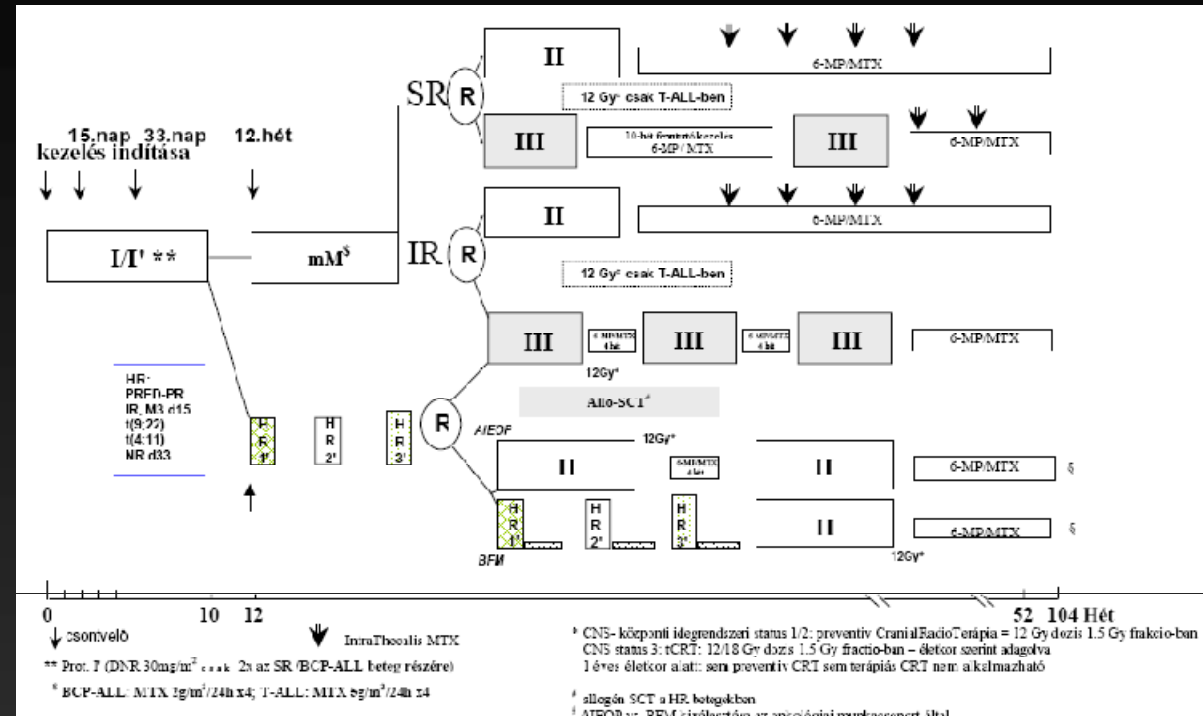
- Erősen **előkezelt**, heterogén populáció
- **Multi-drog rezisztencia** gyakori
- A dózis-intenzifikált kezelés kifejezett szervi károsodást, **szervi diszfunkciót** eredményez
- Kezelési sikertelenség legfőbb oka a **second-line kezelésre mutatott refrakteritás**

Byrd, JC. et al. Hematology 2004: 163-183

Keating, MJ. et al. Hematology 2003: 153-175

Rizikó adaptált kezelési séma

Rizikó
becslés



Indukció

Konszolidáció

Re-
Indukció

Re-
Konszolidáció
vagy
Intenzifikáció

Fenntartó kezelés

CNS treatment

Össejt
átültetés

ALL kezelési lehetőségek: nem átfedő toxicitás !

- **Újabb ágensek**

- TKI-imatinib, dasatinib
- FLT3 inhibitorok
- Farnesyl transferase inhibitorok (Zarnestra)
- γ -secretase inhibitorok
- Epigenetikus gyógyszerek tumor suppressor gének aktiválására
- Proteasoma inhibitorok (bortezomib)
- Antisense-oligonucleotidok (Oblimersen)

- **Már létező ágensek újabb változatai**

- Asparaginase rekombináns változatai (PEG-ASP)
- Liposomális gyógyszerváltozatok: vincristine, daunorubicin, cytarabine
- Új nucleoside analógok
 - Clofarabine
 - Nelarabine- csak T-sejtes
 - Gemcitabine

- **Monoclonalis antitestek**

- Rituxan (CD20), gemtuzumab, alemtuzumab (CD52), epratuzumab(CD22)

Relapszus / Refrakter ALL kezelési stratégiák

- **12 hónapon túli relapszus**

- Eredeti indukció ismétlése → 30-40% CR

- **12 hónap előtti relapszus**

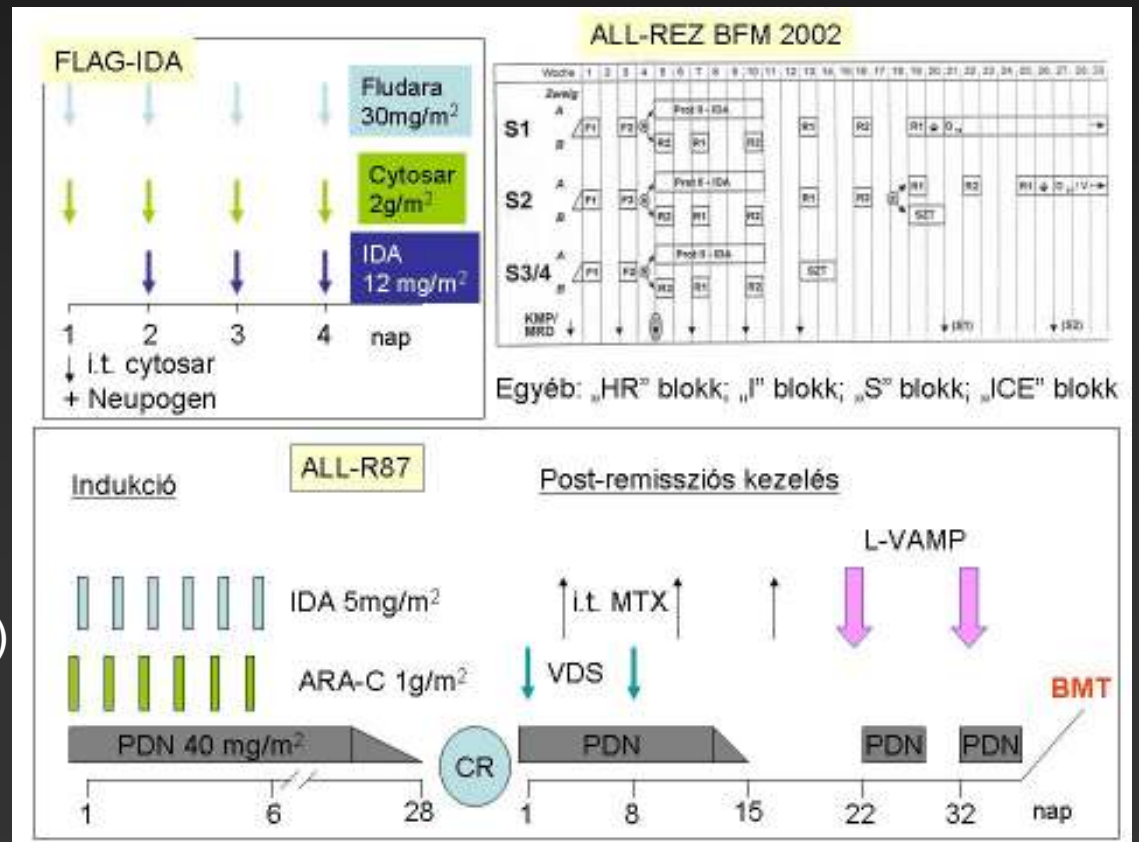
- BFM-HR ága szerinti kezelés, másfajta indukció

- **SCT** – kemoterápia önmagában általában elégtelen-relapszus/morbiditás

- **Clofarabine**

Szövődmények

- Második malignitás
Agy (sugárkezelés)
AML (etoposide)
- Cardiomiopátia (antraciklin)
- Növekedési zavar (sugárkezelés)
- Neurotoxicitás (methotrexate)
- Osteoporosis (steroid)



Nucleoside analógok

Haematológiai malignitásokban a legaktívabb ágensek közé tartoznak

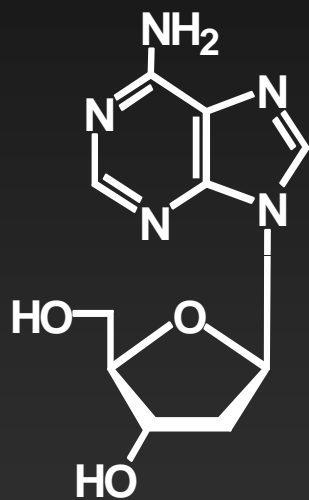
Citidin analóg: ARA-C

Guanosin analóg: 6-MP, TG, Nelarabine

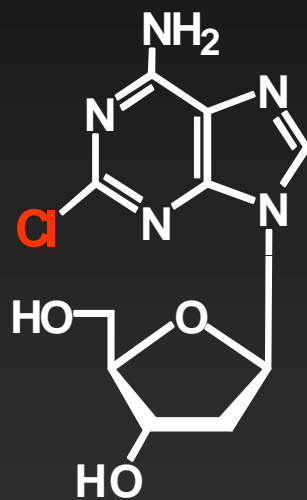
Adenosin analóg: fludarabine, cladribine, clofarabine

Clofarabine (Evoltra[®]) struktúrája

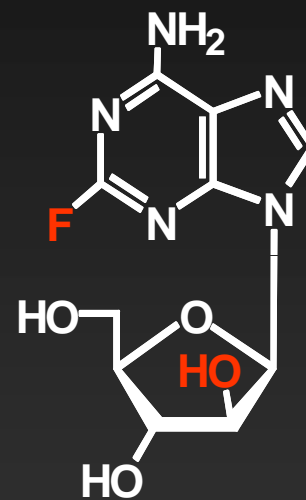
A Clofarabine egy Hybrid Purin-Nucleoside Analóg



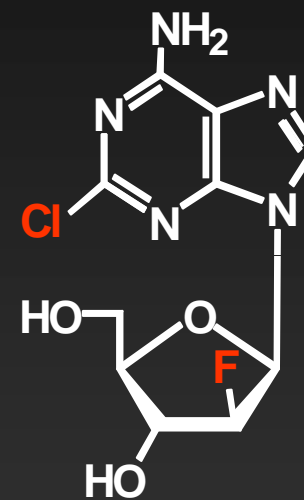
deoxyAdenosine



Cladribine



Fludarabine

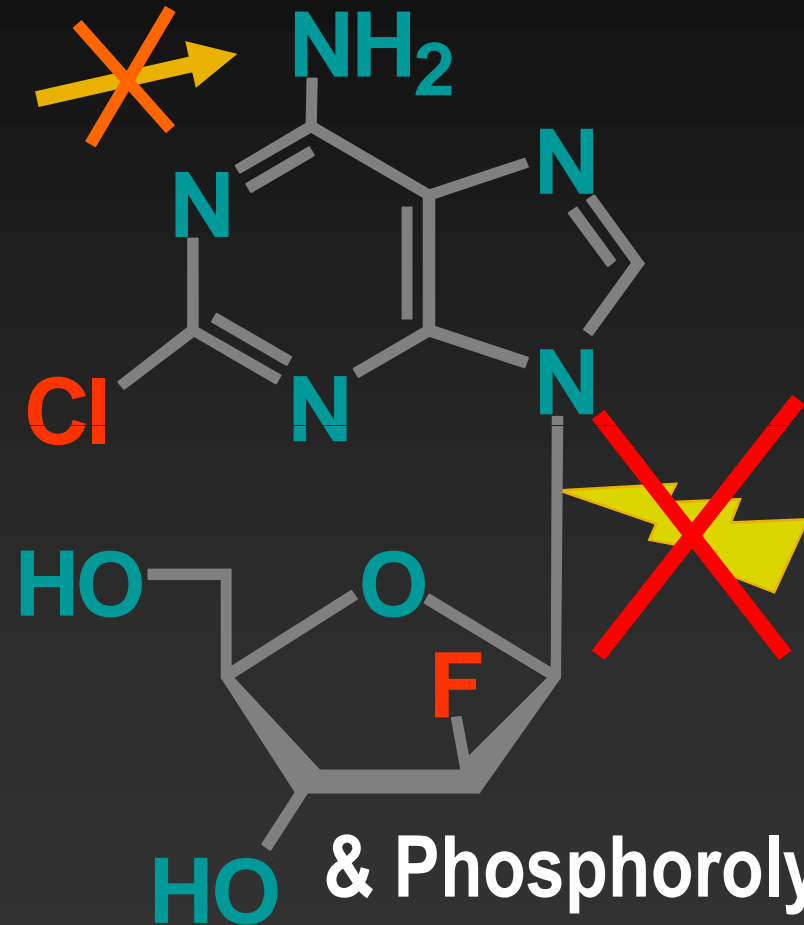


Clofarabine
Cl-F-ara-A

Montgomery, J. Med. Chem. 1992, 35: 397-401

A Clofarabine stabilitása

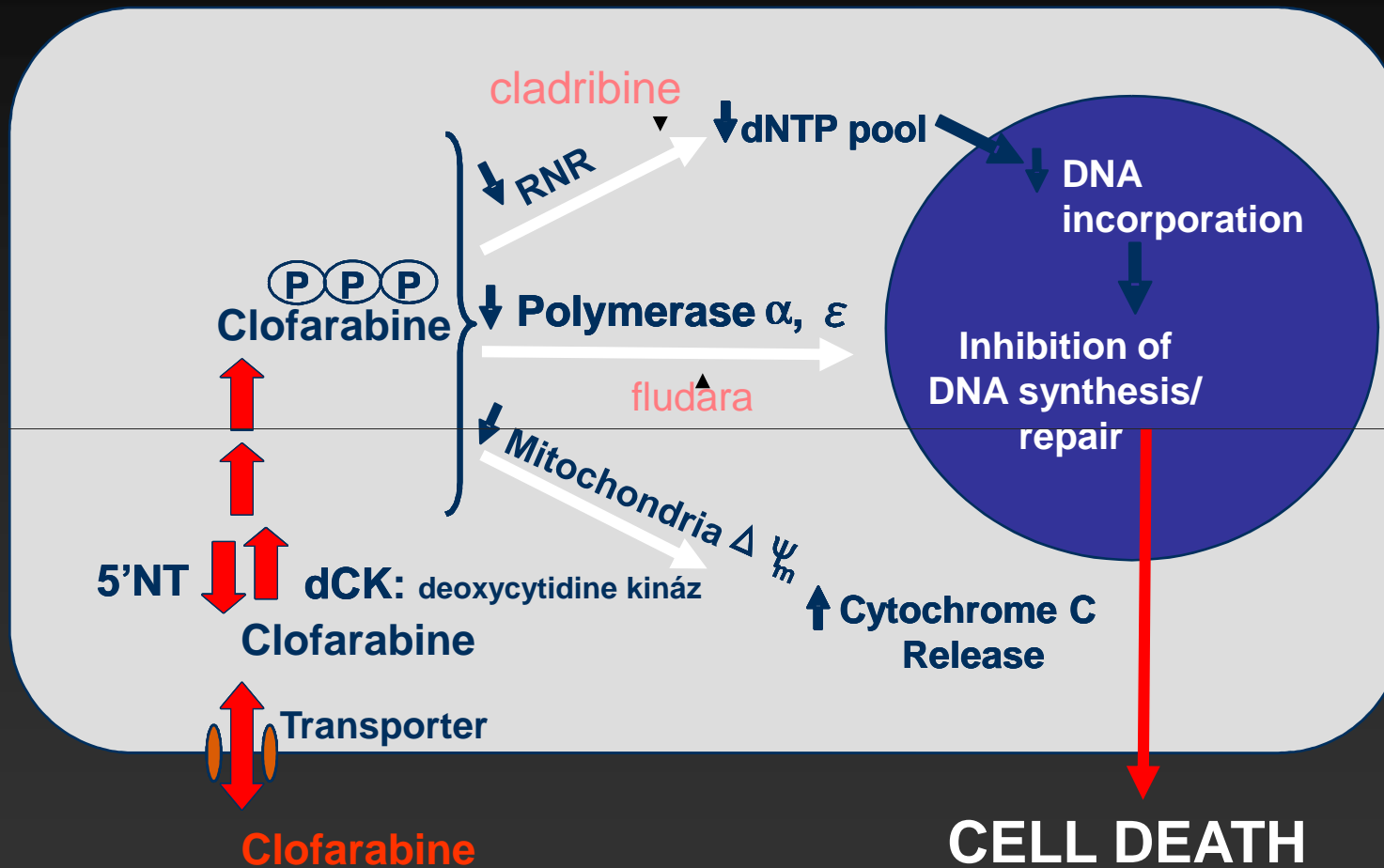
Deamináció-
Rezisztencia
Adenosine deamináz



Montgomery, J. *Med. Chem.* 1992, 35: 397-401
Xie KC, Plunkett W, *Cancer Research.* 1996, 56:3030-37

genzyme

A Clofarabine hatásmechanizmusa



Parker, *Cancer Res* 1991, 51: 2386-2394

Xie and Plunkett, *Cancer Res* 1996;56:3030-3037

Genini, *Blood* 2000, 96: 3537-43

Válaszkritériumok a Clofarabine klinikai tanulmányokban

Komplett Remisszió (CR)

- M1 csontvelő ($\leq 5\%$ blasts) és
- Megfelelő perifériás sejtszám (thr $\geq 100 \times 10^9/L$ és ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$)
- Extarmedulláris betegség vagy keringő blast nem észlelhető

CR thrombocyta regeneráció nélkül (CRp)

- CR kritériumok teljesülése a thr szám rendeződése nélkül

CR+CRp \rightarrow OR

Parciális Remisszió (PR)

- M2 csontvelő ($\geq 5\%$ és $\leq 25\%$ blasts) normál progenitorokkal
- M1 csontvelő és az ANC ≥ 0.5 G/L, thr ≥ 25 G/L
- Nincs keringő blast

Jeha, S, et al. J Clin Onc 2006; 24;12:1917-1922

Clofarabine fázis I. vizsgálat gyermekkori ALL relapszus/refrakter eseteiben (ALL) (n=17)

- Dózis emelés** 11.25mg/m²/nap → 70mg/m²/nap (IV infúzió 5 napon át)
2-6 hetente ismételve (toxicitás és válasz függően)
- Válasz arány** 25 beteg (átlag 12 év / 17 ALL / 8 AML; 36%: ←SCT)
5 CR / 3 PR → 8/25 ORR 32%
- ALL: ORR 30% (5/17) (median salvage status:3; ← SCT:4)
ALL: 4 CRs (24%) és 1 PR (6%)
» Ph+ ALL 3 indukció, T-sejtes ALL 3 indukció, 7 SCT →
4 CR > 50 hét,
CRs 30(n 1), 40 (n 2), 52 (n 2) mg/m²/d.
Medián remisszió időtartama >12hó
- DLT** Tranziens hyperbilirubinaemia, tranziens
transzamináz emelkedés, bőrkiütés 70mg/m²
nem neurotoxicus
- MTD** 52mg/m²/nap IV infúzió napi adagnál

Infúzió javasolt ideje 2 óra: irritabilitás

Evoltra[®] Fázis II. tanulmány gyermekkori ALL relapszus/refrakter eseteiben CLO-212

- **Betegek száma** 61, 79%-B, 8%-T, 13%-egyéb
- **Median életkor a diagnóziskor** 12 év (1-20)
- **Median megelőző kezelésszám** 3 (2-6), 2/3-nak több mint 3
- **Megelőző SCT** 30% (18/61)
- **Korábbi kezelésre refrakter** 57% (35/61) → 17% OR, 26% PR
- **Clofarabine kezelési szám** 2 (1-11)

Dózis: 52 mg/m² (1.7 mg/kg 1 év alatt) 5 x, 2-6 hetente

Grade 3 toxicitás, 2 hétig: 25% dózisredukció; CSF-t nem alkalmaztak

Válasz kategória	Válaszarány	
CR + CRp + PR	30% (18/61)	→ 10 SCT
CR	12% (7/61)	} OR 20%
CRp	8% (5/61)	
PR	10% (6/61)	

B 29%
T 40%
6/10 él
5/8

Evoltra[®] Fázis II. tanulmány gyermekkori ALL relapszus/refrakter eseteiben CLO-212

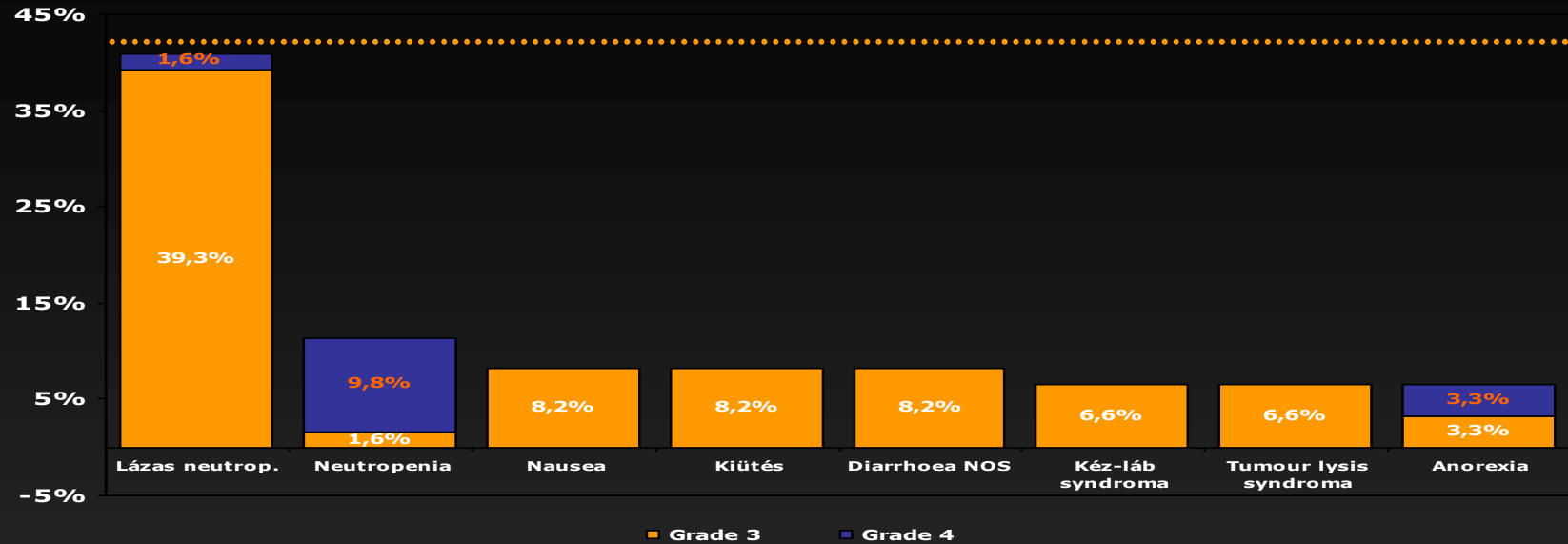
•Remisszió időtartama: clofarabine 1. napjától relapszusig vagy intervencióig (SCT, consolidation)

Válasz kategória (n)	Remisszió tartama (hét)	Transzplantált (n)
CR (7)	47.9	3
CRp (5)	28.6	2
PR (6)	5.2	3

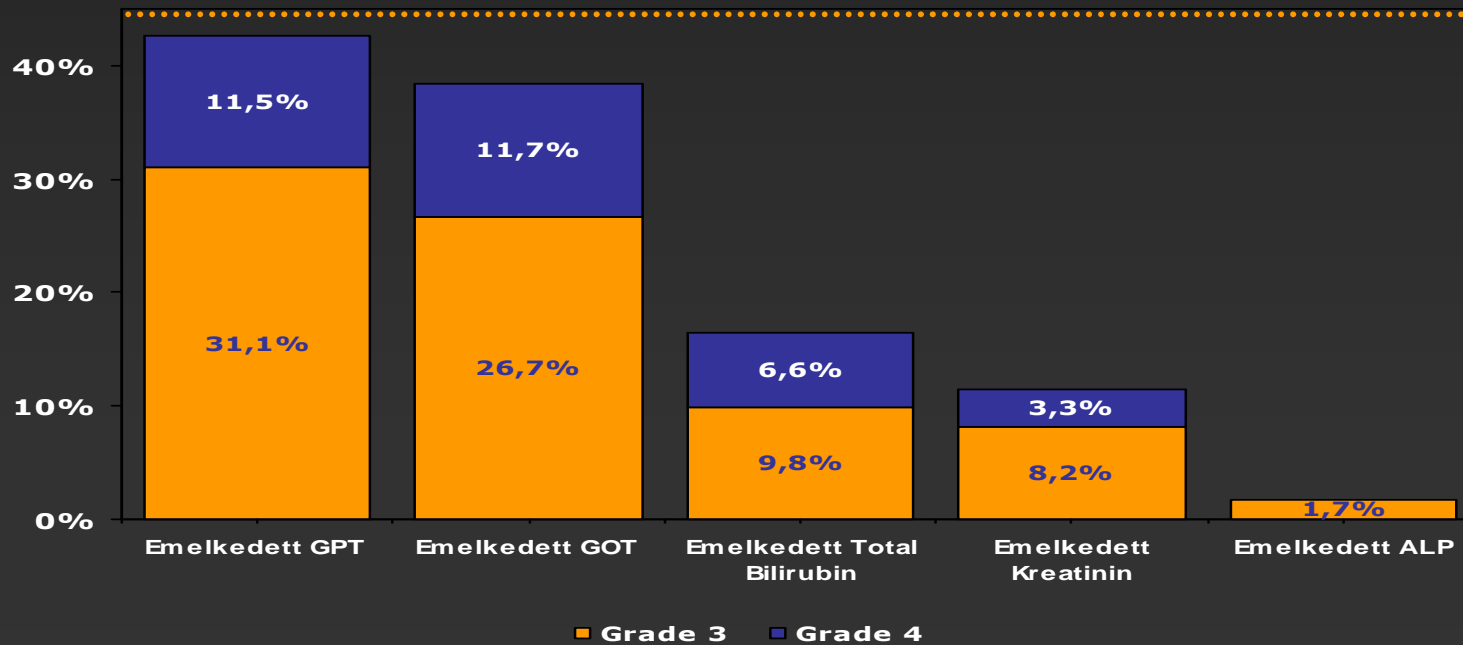
Válasz kategória	n	Median túlélés (hét)
CR	7	66.6
CRp	5	53.7
PR	6	33.0
CR + CRp + PR	18	66.6
TF/NA	43	7.6
Összes beteg	61	12.9

Jeha S, et al. Clofarabine in paediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukaemia (ALL). SIOP, 21 September 2006, Geneva, Switzerland.

A betegek >5%-ában előforduló Grade 3 & 4 szövődmények



Grade 3 & 4 Hepato-Biliaris/Renalis Labor eltérések



BIOV-111 Fázis II, Európai multi-center, non-randomisált clofarabin tanulmány (2003-2007)

40 Európai hely (UK-11, Francia-11 Német-9, Holland-6, Olasz-2, Oszták-1)

Elsődleges célkitűzés

- Válaszarány (**overall response** → **CR+CRp**) meghatározása

Másodlagos célkitűzés

- CR, CRp és PR dokumentálása
- **Válasz időtartam és teljes túlélés** (overall survival OS) dukomentálása
- Biztonságosság és tolerálhatóság vizsgálata
- Transzplantációra alkalmas betegek
- Metabolikus vizsgálatok a clofarabine sensitivitás vagy rezisztencia jelzésére

Betegek száma	71
Életkor	10 (0.5-22)
Nem (Fiú: lány)	45 (63%) : 26 (37%)
Megelőző kezelés szám: medián	3 (1-6)
Megelőző Transzplantáció:	25 (35%)
Kezelésre refrakter (megelőző CR nem volt)	9 (13%)

BIOV 111: eredmények

Válasz	(betegek \geq 1 adag N = 71 N (%))	Betegek legalább 1 kurzust teljesít N = 65 N (%)
CR+CRp	14 (19.7%)	14 (21.5 %)
CR+CRp+PR	16 (22.5%)	15 (23.1%)
CR	8 (11.3%)	8 (12.3%)
CRp	6 (8.5%)	6 (9.2%)
PR	2 (2.8%)	1 (1.5%)

Válaszoló betegek

n = 14

Remisszió időtartama

7 – 902 nap

Túlélés

34 – 954 nap

Korábban már transzplantált

9 (64.3%)

Clofarabine után transzplantált

5

Ebből 2-nél megelőző transzplantáció volt

BIOV 111: Biztonság

- Leggyakoribb események:
 - **Lázás neutropénia 48%**, sepsis 9%
 - görcs/neutropenia/diarrhea 7%
 - Kéz-láb syndroma 6%, Hypersensitivitás 4%
 - Csont fájdalom/vese elégtelenség/emelkedett máj enzimek és SeBi 4%

Leggyakoribb \geq Grade 3 események

- **ALT / AST 59% / 32%**
- bilirubin 7%
- Kreatinin 6%

15 beteg (25%) exitált: főként progresszió miatt

Beteg monitorizálás

Első ciklus alatt	Hospitalizáció javasolt
Infúzió alatt	Vitális paraméterek szoros kontrollja
1 – 5 nap között	Folyamatos IV. infúzió 5 napig az Evoltra-val párhuzamosan Profilaktikus steroid (100 mg/m² hydrocortisone 1-3napig) kedvező Ves és májfunkció szoros követése javasolt Hyperuricemia esetén allopurinol adása

Evoltra[®] (clofarabine) Monoterápia: Összefoglalás

- Az Evoltra[®] egy új terápiás lehetőség gyermekkori kiújult / refrakter ALL eseteiben
- A median túlélés (OS) a kezelésre reagálóknban 66.6 hét (SCT)
- Az Evoltra[®] megjósolható és kezelhető mellékhatási profillal bír- Quality of Life!!

EU Indikáció: “A két korábbi indukciós kezelés mellett **kiújuló** vagy kezelésre **refrakter** gyermekkori akut lymphoblastos leukaemia (**ALL**) kezelésére, amikor nincs egyéb, tartós eredményt adó terápiás lehetőség. A kezelés biztonságossága és hatékonysága 21 év alatti betegekben igazolt”.

Kombinációs kezelés: szinergia

- Clofarabine + Cytosar: a DNS szintézis gátlása 2 **különböző targettal**
- A cyclophosphamide létrehozta DNS kereszkötéseket a CLL **sejtek gyorsan reparálják** (Yamauchi et al 2001)
- Clofarabine + Cyclophosphamide/ Anthracycline/ Etoposide: az általuk kialakult DNS károsodás **repair-jének gátlása Clofarabinnal**
- A **fokozott DNS károsodás** objektíven kimutatható a blastokban kombinációs kezelés során (Karp et al, 2007)

Kombinációs study-k

Faderl et al, Blood 2005: Clofarabine 52mg/m² (2-5 nap) /Ara-C 1g/m² (1-5 nap) szinergizmus CLOAML0523 Study: 32 felnőtt-25 AML, 2 ALL 4 MDS, 1 CML;

összesen 22% CR, 16% CRp, 1 indukciós exit, OR 38% / AML,

- Clofarabine-alkiláló ágens gyermekekben (Hijiya et al. 2007 JCO , fázis 1.) 16 beteg, 11 ALL/ 5 AML
 - Cyclo 440 mg/m² / Etoposide 100 mg/m² / Clofarabine 40mg/m² (5x)
CLO21800205 US Study: 64% OR
 - 9 CR / 2 CRp (ALL 55%); 1CR /4CRp (AML 100%)
 - 3 súlyos VOD

Clofarabine/Cyclo/Eto kombináció biztonsága és hatékonysága ALL-es gyermekekben I. (multicenter study)

- **25 gyermek** (medián 12,5 év)
- 68% (17) refrakter, 32 % (8) multiplex relapszus
- **Clofarabine 40 / Cyclo 400 / Eto 150 mg/m²** 5 napon át
- Lázás neutropénia, mucosistis, reverzibilis máj-toxicitás
- **ORR 56%**, 52% (13) CR, 4% (1) CRp
- 8% (2 beteg) PR
- CR betegek 54 %-a (7 beteg) → Allogén HSCT
- **36% (9 beteg) rezisztencia**
- 17 beteg precursor **B 76%** CR/CRP
- 8 beteg **T-ALL 12%** CR/CRp
- **Responder** : 18hó OS 39%; **Non-responder** 18hó OS 0%
- **Jól tolerálható, nincs kezeléssel összefüggő halálozás**

Clofarabine/cyclo/Eto kombináció biztonsága és hatékonysága ALL-es gyermekekben II.

- **Hepaticus toxicitás:** 16/25 eset
- Hematológiai toxicitás: median neutrofil/Thr **recovery 26 nap**
- **85%-ban FUO**, pneumonia, septicaemia, gomba infekció
- 25 / 16 (64%) exitált, mind alapbetegség progressziója miatt
- **Refrakter betegben 47%, relapszus 75% a CR arány**
- Korábbi transzplant 57% / Nem transzplantált 56% CR
- **A 13 CR betegből- 7 transzplantált**, 4 beteg él, medián követési idő 8 hó, 3 betegségmentes
- **14 reagáló betegben 43% a relapszus arány**
- A CR+CRp betegek medián remisszió: 6 hó
- 11 nem reagáló + PR beteg medián remisszió: 3 hó

Karp et al. Blood 2007, Fázis 1. Clof +Cyclo felnőtt betegben

- Refrakter/relapszus ALL/AML: CR 30%ban, 1 éves DFS 10%
- **18 beteg** medián 51 év (27-67) előkezelt, 12 AML
- 12 AML / 8 beteg primer rezisztens, 2 korai relapszus, 2 secunder relapszus rezisztens
- **Cyc** 200 mg/m² (0,1 nap) , 400 mg/m² (2,3, 8-10 nap)
+Clofarabine (1. nap): 6 beteg **20 mg/m²** ,12 beteg **10 mg/m²**
- **ORR 50%** 6/4 (**67%** válasz) vs. **30%**
- Válasz, toxicitás, DNA sérülés mérése, Clof triphosphat cc. mérése.
- Dózis limitáló toxicitás elhúzódó **aplasia** (20mg-nál), medián **45 nap** (24-100), csökkentett dózis esetén **35 nap** (22-58)
- **4 (22%) exit**, aplasia 1, gombás pneumonia 1, MOF 2
- Magasabb DNS sérülés kombináció esetén
- Toxicitás inkább a dózis csökkentés mellett szól (?)

2009 Haematologica 2009;94(10)1471-73

- Faderl et al, 2007 Blood, Karp et al, 2007 Blood
Fázis I Clo+Cyclo felnőtt leukémia: számos dózis limitáló toxicitást közöltek
- **Ph+ ALL** 2 eset 3. relapszus Glivec/Dasatinib kezelés mellett/után
Clofarabine 40 + Cyclo 400 mg/m²
- **No1**: CR és molekuláris válasz (2log), HSCT-ARDS-Exit
- **No2**: CR és molekuláris válasz (1 log) CR 5hó
- Jól tolerálható, nincs hányás, dózis limitáló toxicitás

Faderl et al., Blood 2008 Clofarabine+Cytarabine 60 év feletti AML+ MDS- ban

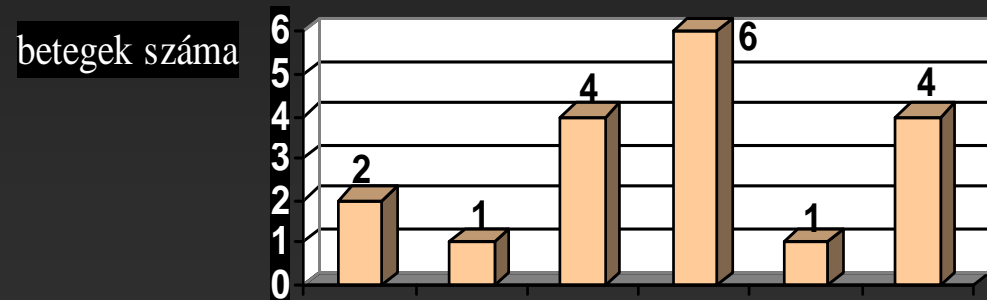
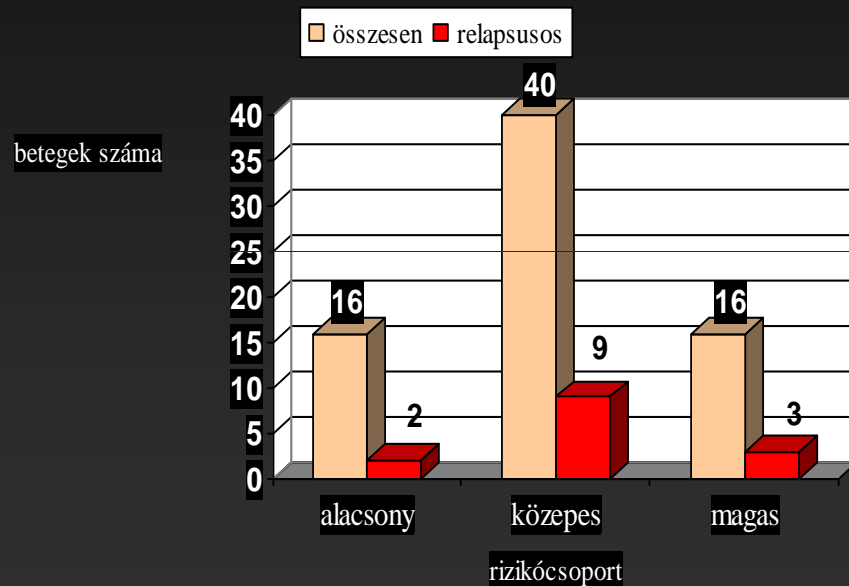
- 70 beteg, medián 71 év (60-83), nem előkezelt
- 16 clofarabine **monoth.** vs. 54 **kombináció**
- 30mg/m² Clof 5 napig +/- Cytarabine 20 mg/m² 14 napig
- Konzolidáció 3+7 napos
- **ORR 56% (komb 63 vs. 31%)**
- Indukciós mortalitás komb.19%, vs 31 %, total 21%, főképp infekció, MOF
- **EFS 7.1 vs 1.7 hó**
- OS nem szignifikáns (11.4 vs 5.8 hó)

Faderl et al, Cancer 2008, Phase I. Felnőtt AML salvage kezelés Clofarabine+Idarubicine +/- Cytosar

- Fázis 2: Clof Monoterapia, 31 beteg, 55% ORR, 42% CR, 87%-ban 12hónál hosszabb
- 44 beteg, 23 CI, 21 CIA, medián 58 év,
- < 12 hó korábbi válasz: DLT: **CI**: Clof 22,5 mg/m², 5x + IDA 10 mg/m², 3x hyperbilirubinaemia, transaminitis
- > 12 hó korábbi válasz: DLT: **CIA**: Clof 22,5 mg/m², 5x + IDA 6 mg/m² 3x + cytarabine 0,75 mg/m² 5x; mucositis , diarrhea
- Toxicitásban nem volt nagy különbség (kivéve a kiütést 50% vs 9%)
- **CI 13% CR (3) + 9% CRp (2) 22% ORR, resp. duration 4.4 hó**
- **CIA 48% CR (10) + resp. duration 15.5 hó**

Célcsoport?

- A vizsgált periódusban (1995 és 2005 között) 72 új eset került diagnosztizálásra Debrecenben. Ebből 14 gyermeknél következett be relapsus (19,4%). !



alkalmazott relapsus terápia

1. Eset (SOTE I. Gyermekklinika)

- 13 éves lány 1999-ben diagnosztizált **common ALL**
- Kezelés: ALL-BFM-95 protocol → Komplet Remisszió (CR)
- 2006 izolált jobb tibia BM **1. relapszus**
- BFM standard relapszus protocol (BFM) → Komplet Remisszió (CR)
- 2008 július: generalizált lymphoblastos **2. relapszus**, myeloid marker co-expresszió
- **Clofarabine** (40 mg/m² 5 napig) + **cytarabine** (1 g/m² 5 napig)
- → Komplet Remisszió (CR)
- **Allogen csontvelő transzplantáció** (MUD BMT)
- 1 hó múlva jó graft funckció
- 56 napon CR mellett, szeptikus, jobb pitvari thromboembolizáció, cardiális elégtelenség, **exitus**

2. Eset (SOTE I. Gyermekklinika)

- 2 éves fiú **Ph+ ALL**, ALLIC-BFM 2002 protokoll (high-risk ág).
- Komplett molekularis remisszió az indukció végén
- 2008 december: HR blokkok között **1. relapszus**
- **Clofarabine** (40 mg/m² 5 napig) és **idarubicine** (6 mg/m² nap, 3 napig)
- → Komplett remisszió (CR)
- **Allogén BMT**, remisszióját tartja, jó állapot

3. Eset (SOTE I. Gyermekklinika)

- 11 éves fiú, **T-sejtes ALL**
- Kezelés ALLIC-2002 protokoll → Komplet remisszió (CR)
- **1. relapszus** a HD-MTX blokk kapcsán
- HR blokkra váltás (BFM) → HR1, HR2 → **Non-remisszió**
- **Clofarabine** (40 mg/m² 5 napig), **cyclophosphamid** (400 mg/m² 5 napig) és **etoposide** (100 mg/m² 5 napig)
- Súlyos csontvelői **aplasia**, septicus pneumonia and ARDS , **exitus** az intenzív osztályon.

4. Eset (DE OEC Gyermekklinika)

- 2000.01: 8 éves Ukrajnai fiú, **T-sejtes ALL**.
- Kezelés ALL-BFM 95 protocol MR ág → Komplet remisszió
- **1. relapszus** 2005.04. → ALL-REZ BFM 2002 S1 ág → Komplet remisszió
- **2. relapszus** 2007.07 → ALL-REZ BFM 2002 protokoll S4 ág → komplet remisszió → „egy időre eltűnt „
- **3. relapszus** 2008.03: 68% L2 biphenotipusos blast a csontvelőben
- Kezelés ALL-R87 protokoll → 2008.04. és 2008.05 BM: Non-response
- 2008.05: FLAG-IDA protokoll → FLAG-IDA után BM: 70% blast
- 2008.07. **Clofarabine monoterapia** (52 mg/m²/day 5 napig)
- Jó tolerancia mellett: leukopenia, pancytopenia, emelkedett májfunkció, hányinger, hányás, kifejezett végtagi paresthesia, **septicus pneumonia** 6 hetes peridusban
- Clofarabine után BM: **40% residualis blast**
- 2008.08: BM 80% blast
- Donor hiányában kombinációs terápiát terveztünk, jó általános állapot mellett, de a szülők elzárkóztak a további kezeléstől **2008.09 hó elején exitus**

5. Eset (DE OEC Gyermekklinika/Szent László kórház)

- 2001: 7 éves fiú, mellkasi **T-lymphoblastos lymphoma**
- Kezelés NHL-BFM 95 protocol MR ág → Komplet Remisszió (CR)
- 2006.05: **1. relapszus** mediastinalis, nyirokcsomó és csontvelői érintettség (62% with myeloid+ T-lymphoblast)
- Kezelés ALL REZ BFM 2002 S2 ág + radiotherapia
- 2 HLA identic testvér donor
- Eltűnt a szemünk elől, időközben HBV infekció(Zeffix)
- 2008.07: **2. relapszus** csontvelői érintettség
- A hepatitis, aktuális varicella és specifikus tüdő folyamat gyanúja miatt a Szent László kórház Infektológiai-transzplatációs részlegére kerül
- Előkezelés után 2008.08: **Clofarabine monoterapia** (52 mg/m²/day 5 napig)
- Clofarabine után **BM: 95% blast**
- Kiváló általános állapot mellett a tervezett clofarabine kombinációs kezelést a szülő visszautasították, **Exitus: 2009.01.**

Összefoglalás

- A **clofarabine monoterápia** hatékony gyermekkori ALL/AML eseteiben
- Megfelelő hosszúságú remissziót eredményez HSCT elvégzésére
- Nincs fokozott transzplantációs toxicitás
- A **kombinációs kezelés** eredményesebb, de szövődmény gyakoribb
- Az elhúzódó aplasia agresszív antiinfektív, profilaktikus kezelést igényel, főképp a gombás infekciók ellen
- Saját beteganyagban a **két monoterapiás beteg** nem került remisszióba, 2 illetőleg 5 hónappal élték túl a kezelést, jó állapotban, egyikükben 6 hetes elhúzódó cytopenia, herpesz infekció megjelenése mellett
- **2 kombinációs beteg**ben elhúzódó aplasia, posztransplantációs szövődmény vezetett exitushoz
- **1 beteg HSCT-t** követően jelenleg is jó állapotban van
- Optimális adagolási séma és kombináció szükséges