

# טיפול ב־Venetoclax בחולי CLL

ד"ר איתי לוי, מנהל מחלקה המטולוגית, המרכז הרפואי סורוקה



לויקמיה לימפוציטית כרונית (CLL) היא הלויקמיה השכיחה ביותר במבוגרים. זוהי ממאירות של לימפוציטים B חד שבטיים. תאי המחלה הם לרוב בעלי מורפולוגיה של לימפוציטים רגילים, אך הם אינם עוברים אפופטוזיס ולכן מצטברים ברקמות השונות כולל במח עצם בדם הפריפרי ובבלוטות הלימפה. המחלה היא בעלת מהלך כרוני ואינה ניתנת לריפוי. משך הישרדות החולים משתנה בהתאם למאפיינים של המחלה. יש חולים שחיים זמן רב עם מחלה ללא תסמינים, אשר אינה דורשת טיפול, ואילו באחרים המחלה מתקדמת מהר והם חיים שנים אחדות בלבד. בעשור אחרון חלה התקדמות ניכרת באפשרויות הטיפול בחולי CLL. לצד הטיפולים הכימותרפיים המסורתיים נכנסו לשימוש מספר תרופות ביולוגיות ששיפרו משמעותית את הישרדותם של ההחולים. בין התרופות החדשות שנכנסו לשימוש נמצא דור חדש של נוגדנים כנגד CD20 Ofatumumab (Gazyva) – Obinutuzumab (Arzera) ותרופות ביולוגיות כמו Ibrutinib ו־Idealalisib שהן מולקולות קטנות המעכבות את המסלול של הקולטן BCR, החיוני להישרדות התא הסרטני<sup>(1)</sup>. התרופות החדשות מביאות לשיפור בתוחלת החיים, אך בחלק מהחולים נצפו תופעות לוואי משמעותיות ובמקרים של חזרת המחלה אחרי הטיפול בתרופות אלו, הפרוגנוזה של החולים נותרת עגומה.

## פתוגנזה

משפחת החלבונים Bcl2 היא קבוצה של חלבונים בעלי השפעה ניכרת על תהליך האפופטוזיס (מוות תאי) ובשל כך יש להם תרומה חשובה להישרדות תאי גידול ועמידות לטיפולים בסוגי סרטן רבים. ביטוי גבוה של Bcl2 מאפיין את רוב חולי CLL והוא קשור בתגובה ירודה לטיפול כימותרפי. כיוון ש־CLL היא מחלה שפעילותה תלויה בעיקר בכיטוי מוגבר של חלבונים ממשפחת ה־bcl2, תרופות המעכבות את הפעילות של חלבונים

אלה יכולות להוות מנגנון יעיל כנגד המחלה. תכשירים מדור ראשון עם פעילות כנגד חלבוני ה־Bcl2 משרים אפופטוזיס מוגבר בתאי CLL. יחד עם זה התרופות מהדור הראשון גרמו לתופעות לוואי משמעותיות ובמיוחד לטרומבוציטופניה, אשר לא אפשרו את המשך השימוש הקליני בהן<sup>(2)</sup>.

## Venetoclax

Venetoclax (ABT-199) הוא תכשיר פומי, ראשון מסוגו, המעכב Bcl2 באופן סלקטיבי ואינו פוגע בטרומבוציטים. הטיפול ב־Venetoclax כתרופה יחידה (מונותרפיה) בחולים עם הישנות CLL או CLL עמידה לטיפולים קודמים גורם לירידה מהירה בעומס המחלה, עם שיעור תגובה כללי של 80% ושיעור הפוגה מלאה (CR) של 6%–20%. תגובה זאת מושגת גם בחולים עם מחלה בעלת מאפיינים גרועים כגון חולי CLL עם חסר של P17.

בעבודה שפורסמה ב־NEJM ב־2016 על ידי רוברטס וחבריו<sup>(3)</sup>, דווחו תוצאותיו של הטיפול ב־Venetoclax בחולי CLL עם הישנות או מחלה עמידה במסגרת מחקר פאזה ראשונה. במחקר נכללו 56 חולים שטופלו במינון עולה של התרופה בין 150 מ"ג ל־1,200 מ"ג ובהמשך, בשלב ההרחבה של המחקר, טופלו 60 חולים נוספים במינון של 400 מ"ג. החולים היו לאחר טיפולים רבים וחציון מספר הטיפולים הקודמים עמד על 3. שיעור התגובה הכללי לטיפול (ORR) עמד על 77%, כאשר 30% מהחולים השיגו הפוגה מלאה (CR). לאחר 15 חודשי מעקב, 75% מהחולים עדיין שמרו על תגובה. יתרה מזו, שיעור התגובה היה גבוה גם עבור חולים עם מחלה בעלת מדרים גרועים – חסר 17P, חסר של q11 ו־71% IGHV unmutated. 82% ו־76%, בהתאמה. על סמך מחקר זה התרופה אושרה לראשונה על ידי ה־FDA בשנת 2016, לטיפול בחולי CLL עם חסר 17p.

תוצאות המחקר הראשון, שבהן נצפתה תגובה מצוינת בחולים עם מרדי מחלה גרועים, קיבלו משנה טובה עם פרסומו של מחקר פאזה 2, באותה

שנה, שבו טופלו 107 חולים עם CLL וחסר p17. שיעור התגובה במחקר זה היה כ־80%<sup>(4)</sup>. העבודות הראשונות אשר הראו שיעור תגובה גבוה בחולי CLL שטופלו ב־Venetoclax עודדו את החוקרים לנסות למצוא משלבים טיפוליים שישפרו עוד את תוצאות הטיפול, להשגת שיעורי הפוגה גבוהים יותר.

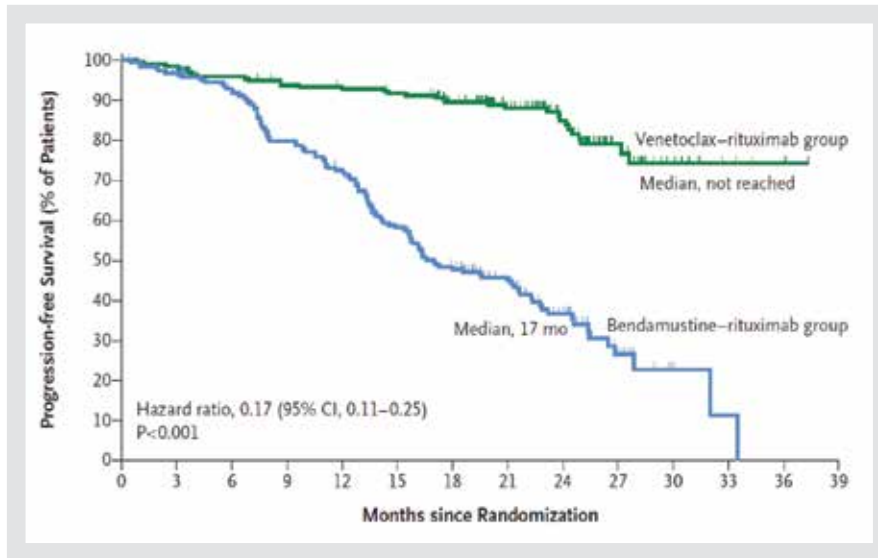
## Venetoclax בשילוב עם Rituximab לטיפול ב־CLL

משלבים טיפוליים שונים יכולים להעצים את הפעילות של כל תרופה בנפרד (השפעה סינרגיסטית). מחשבה זו עמדה גם בבסיס הנסיון למצוא משלב טיפולי שבו תוספת תרופה ל־Venetoclax יביא לשיעורי תגובה גבוהים. Rituximab, נוגדן כנגד החלבון CD20, היא תרופה בעלת פעילות מתונה כתרופה יחידה בחולי CLL, אך בשילוב עם כימותרפיה, התגובה לטיפול עולה משמעותית. על סמך עבודות בחולי CLL, בהם שילוב ה־Rituximab יחד עם כימותרפיה הביא לשיפור משמעותי בשיעור התגובה, היה הגיון לנסות לשלב Rituximab גם עם תרופות מעכבות bcl2. היתרון של שילוב שתי תרופות ביולוגיות נעוץ בכך שכל תרופה מכוונת כנגד אתר מטרט שונה וייחודי של תאי המחלה, כך שניתן לעלות משמעותית את יעילות הטיפול בעוד שהרעילות הצפויה ממשלב כזה היא בדרך כלל מתונה יותר מאשר ממשלב הכולל כימותרפיה.

ואכן, שילוב של Rituximab עם מעכבי Bcl2 מדור ראשון הראה יעילות גבוהה בחולים עם ממאירויות לימפציות כולל חולים עם CLL. עבודות אלו ביססו את יעילות ובטיחות הטיפול המשולב והעלו את ההשערה ששילוב של Venetoclax עם Rituximab יגביר את יעילות התגובה בחולים עם הישנות של CLL ו־CLL עמידה לטיפול קודמים.

בעבודה פאזה Ib שתוצאותיה פורסמו ב־Lancet oncology בינואר 2017 על ידי

**תרשים 1.** PFS בחולים שקיבלו VR (ירוק) לעומת BR (כחול).



מתוך עבודתם של Seymour וחבריו<sup>(6)</sup>

ה-VR ו-36% בקבוצת ה-BR (תרשים מס' 1). הערכת שרידות בשנתיים היתה גבוהה יותר בקבוצת ה-VR ביחס לקבוצת ה-BR, עם 91.9% בקבוצת ה-VR ו-86.6% בקבוצת ה-BR. הברדלים דומים נראו בכל תת הקבוצות שנבדקו כולל בתת הקבוצות עם מחלה בעלת מאפיינים גרועים. שיעור התגובה הכולל (ORR) היה 92% בקבוצת ה-VR ו-72% בקבוצת ה-BR. שיעור התגובה המלא (CR) כפי שהוערך על ידי החוקרים היה 26.8% בקבוצת ה-VR ו-8.2% בקבוצת ה-BR. הערכת ועדת בודקים בלתי תלויה מצאה ששיעור ה-ORR היה 8.2% בקבוצת ה-VR לעומת 3.6% בקבוצת ה-BR, ללא הבדל מובהק ביניהם. הברדל בשיעור של CR נובע משונות גדולה בפירושי הממצאים של בדיקות ההדמייה המגדירים CR. הערכה של מש"מ בוצעה עבור רוב החולים מדרם פריפרי (94%) ובחלקם (כ-30%) גם ממה העצם. מש"מ נבדקה באמצעות PCR ו-flow cytometry. הסף למש"מ הוגדר כתא אחד חיובי מתוך 104 תאים. אחוז החולים עם מש"מ שלילית בדם הפריפרי לאחר תשעה חודשים היה גבוה משמעותי בקבוצת ה-VR ביחס לקבוצת ה-BR. 62.4% - לעומת 13.3%, בהתאמה (תרשים מס' 2). שיעור החולים בקבוצת ה-VR שבהם מש"מ היתה שלילית היה גבוה יותר והגיע ל-83%, כאשר המש"מ נבדקה לאורך כל תקופת המחקר. מש"מ שלילית נשמרה לאורך זמן ברוב החולים ומהווה מודד חייו חיובי להיעדר התקדמות המחלה

שנשנתה או מחלה עמידה שקיבלו קודם לכן טיפולים (בין 1 ל-3 מחזורי טיפול). החולים עברו חלוקה אקראית ביחס של 1:1 בין טיפול משולב ב-Venetoclax יחד עם (Rituximab VR) או טיפול משולב של הכימותרפיה Bendamustine יחד עם (Rituximab BR). Venetoclax ניתן בפרוטוקול Ramp up ממינון של 20 מ"ג עד מינון של 400 מ"ג. התרופה ניתנה ברציפות למשך שנתיים. טיפול ב-Rituximab הוחל עם סיום תקופת ה-Ramp up של Venetoclax. הטיפול ניתן במחזוריים של 28 יום (375 מ"ג/מ"ר במחזור ראשון ו-500 מ"ג/מ"ר במחזוריים הבאים), סה"כ ניתנו שישה מחזוריים של Rituximab. טיפול ב-Bendamustine ניתן במינון 70 מ"ג/מ"ר במשך יומיים, למשך שישה מחזוריים. הטיפול ניתן במשולב עם Rituximab בדומה לפרוטוקול בו Rituximab ניתן עם Venetoclax. למחקר גויסו 389 חולים מ-109 מרכזים ב-20 מדינות, בשנים 2014-2015. הגיל החציוני היה 65. ב-246 חולים המחלה נמצאה כ-Unmutated, ב-92 מהחולים היה חסר של כרומוזום P17, שניהם סמנים המנבאים פרוגנוזה לא טובה. לאחר מעקב חציוני של כשנתיים, הזמן ללא התקדמות מחלה (PFS) היה משמעותית יותר ארוך בקבוצת ה-VR ביחס לקבוצת ה-BR. בקבוצת ה-VR חציון PFS לא הושג, בעוד שבקבוצת ה-BR הוא היה 17 חודשים בלבד. הערכת PFS בשנתיים היתה 85% בקבוצת

Seymour וחבריו, נבדק לראשונה השילוב של Venetoclax עם Rituximab<sup>(5)</sup>. בעבודה נכללו 49 חולים עם CLL עמידה או CLL שנשנתה לאחר טיפולים קודמים. החולים גויסו למחקר בין השנים 2012-2014. בעבודה נבדקו פרופיל הבטיחות של המשלב הטיפולי והמינון המקסימלי הנסבל. כמו כן נבדקו שיעור התגובה הכולל (תגובה מלאה+ תגובה חלקית) ומשך התגובה. Venetoclax ניתן במינון עולה באופן הדרגתי (Ramp up), עד למינון מקסימלי של 200-600 מ"ג, בהתאם לסדרה הנבדקת. הטיפול ב-Rituximab החל שבוע לאחר השגת המינון המקסימלי של Venetoclax. במחזור הראשון ה-Rituximab ניתן במינון 375 מ"ג/מ"ר ובמחזוריים 2-6 הוא ניתן במינון 500 מ"ג/מ"ר.

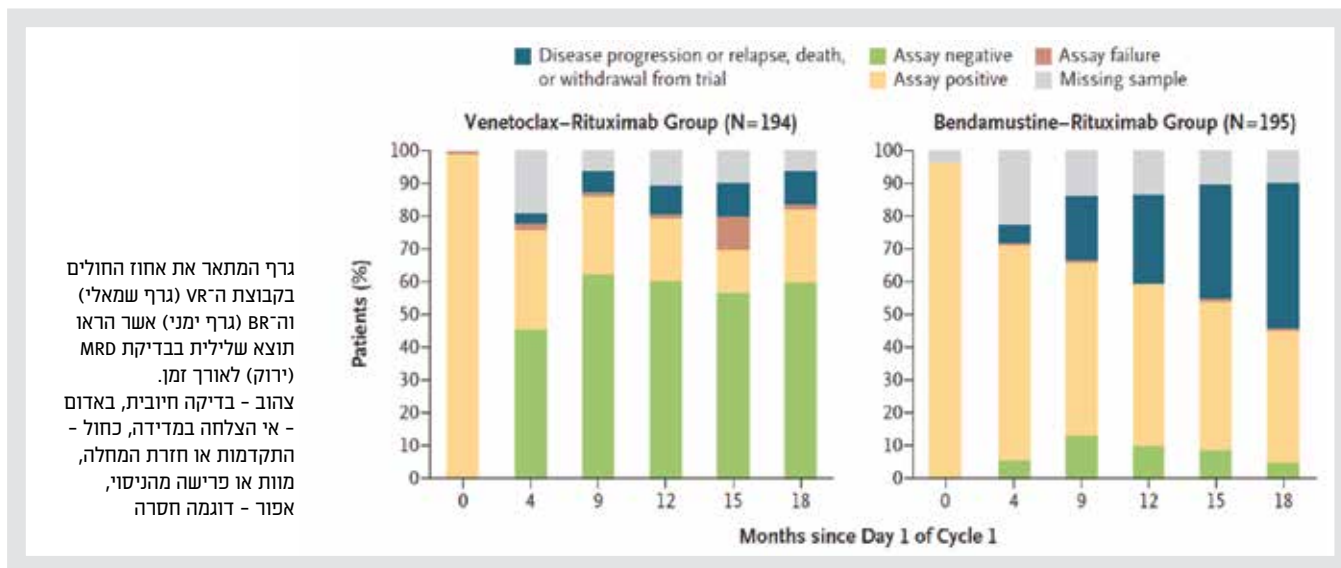
שלושה חולים הוצאו מהמחקר טרם התחלת הטיפול המשולב עם Rituximab עקב תסם דם (TLS), ביטול הסכמה מרעת וטרנספורמציה ללימפומה אגרסיבית. 31 חולים (63%) נשארו פעילים במשך כל תקופת המחקר. 18 חולים הפסיקו את הטיפול: 11 עקב התקדמות המחלה, שלושה עקב רעילות, שלושה עקב ביטול הסכמה וחולה אחד שנעלם ממעקב.

תופעת הלוואי השכיחה ביותר היתה רעילות גסטרואינטרסטיגלית קלה שחלפה עצמונית וזוהם קל בדרכי נשימה עליונות. תופעות לוואי בדרגה 3-4 היו בשכיחות של 76%, השכיחה שבהם ציטופניה.

לא נמצא מינון מקסימלי נסבל והמינון שהומלץ למחקרי המשך בשילוב עם ריטוקסימב היה 400 מ"ג. חמישה חולים סבלו מתסם דם, כולל מקרה אחד של תמותה לאחר המינון הראשון של 50 מ"ג. בעקבות כך בוצע תיקון של הפרוטוקול למינון התחלתי של 20 מ"ג. שיעור התגובה הכולל היה 86% ושיעור התגובה המלא היה 51%. הזמן החציוני להשגת תגובה היה 2.9 חודשים. ב-42 מהחולים בוצעה הערכה של מחלה שאריתית מינימלית (מש"מ). ב-28 מתוך 42 חולים שנבדקו (67%), לא היה ניתן למצוא בסיום הטיפול מש"מ במח העצם (מש"מ שלילית). לאחר שנתיים, 89% מהחולים עדיין שמרו על תגובה (100% מאלה שהשיגו מש"מ שלילית).

**מחקר ה-MURANO**

במרץ 2018 התפרסם בעיתון NEJM מחקר שתוצאותיו הן בעלות השלכה משמעותית לטיפול בחולי CLL<sup>(6)</sup>. מדובר במחקר בינלאומי פרוספקטיבי שבו נכללו חולי CLL עם מחלה



יחידה או כטיפול משולב עם Rituximab הוא טוב. תופעת לוואי מסוכנת היא תמס דם שעלול להתרחש עם תחילת הטיפול, אך במידה שהתרופה ניתנת בפרוטוקול Ramp up, תוך השגחה קפדנית, הסיכון הוא זניח. רווחו גם שלשולים ובחילות כמו גם נויטרופניה, טרומבופניה ואנמיה, רובם בדרגת חומרה קלה שאינה פוגעת משמעותית באיכות החיים של החולים.

במידה שיעילות הטיפול תישמר במעקב לטווח ארוך כולל בחולים עם מאפייני מחלה גרועים, יש תקווה שהדבר יתורגם לעלייה בתוחלת החיים של חולי CLL כולל עלייה בתוחלת החיים ללא צורך בטיפול לתקופה ממושכת. ●

מהווה פוטנציאל לכך שהחולים יישארו חופשיים מטיפול תקופה ארוכה.

בעקבות תוצאות מחקר ה־MURANO, ביוני 2018, ה־FDA הרחיב את ההתוויה לטיפול ב־Venetoclax בחולי CLL. הטיפול מאושר כיום לחולי CLL אשר טופלו לפחות בקו טיפול אחד, ללא קשר לשינוי גנטי (חסר ב־17p) בתאי המחלה. התרופה אושרה לטיפול כתרופה יחידה או בשילוב עם ריטוקסימב.

### סיכום

Venetoclax היא תרופה הפועלת במנגנון ייחודי המעכב Bcl2 וגורם לתאי המחלה לעבור אפופטוסיס. קיימים כבר מחקרים אחדים המוכיחים את היעילות הגבוהה של התרופה בחולי CLL לאחר קווי טיפול קודמים וחולים עם מאפייני מחלה גרועים.

במחקרים בהם Venetoclax ניתן בשילוב עם Rituximab, הושגו שיעורי תגובה גבוהים במיוחד. כולל השגת שיעורים גבוהים של מש"מ שלילית. השגת הפוגה עמוקה בחולים עם CLL נשנית או עמידה, באמצעות טיפול משולב של Venetoclax עם Rituximab לתקופה קצובה של שנתיים, היא גישה טיפולית חדשה בעלת חשיבות רבה. במידה שבמעקב לטווח ארוך ההפוגה אכן תישמר, המשמעות היא שייתכן שמדובר בפריצת דרך בטיפול ללא כימותרפיה בחולי CLL, שיאפשר להם תקופות הפוגה ממושכות ללא טיפול. הפרופיל הבטיחותי של Venetoclax כתרופה

בעתיד. כמעט בכל החולים בהם מש"מ היה שלילי, המחלה לא התקרמה.

### בטיחות הטיפול

תופעת הלוואי השכיחה ביותר היתה נויטרופניה, ששיעורה היה גבוה יותר בקבוצת ה־VR. תמס דם רווח בשישה חולים (3.1%) בקבוצת ה־VR ובשני חולים (1.1%) בקבוצת ה־BR. טרנספורמצייה ללימפומה אגרסיבית נצפתה בשישה חולים בקבוצת ה־VR ובחמישה חולים בקבוצת ה־BR. שיעור התמותה היה 5.2% בקבוצת ה־VR ו־5.9% בקבוצת ה־BR (ארבעה מקרי תמותה מזיהום ככל אחת מהקבוצות).

לסיכום, בקבוצת החולים שטופלו במשלב VR נראה שיעור גבוה יותר של PFS ו־ORR ביחס לקבוצת החולים שטופלו בכימואימונותרפיה. היתרון נצפה בכל התת קבוצות שנבדקו. על אף שיעור גבוה של תופעות לוואי, הן היו ניתנות לטיפול וללא סיבוכים מיוחדים. שיעור של מש"מ שלילית בקבוצת ה־VR היה גבוה יותר משמעותית משיעורי תגובה שהושגו בפרוטוקולים אחרים בחולים עם CLL עמידה או נשנית. ממצאים אלה תומכים בכך שניתן להשיג שיפור בתוצאות הטיפול על ידי החלפת כימותרפיה ב־Venetoclax. נדרש עדיין מעקב לטווח ארוך כדי לדעת מה קורה עם החולים שבהם הטיפול ב־Venetoclax הופסק לאחר שנתיים. העובדה שעד כה ברוב החולים בהם הושגה מש"מ שלילית, התגובה לטיפול נשמרת לאורך זמן,

ספרות

- Burger JA, O'Brien S. Evolution of CLL treatment - from chemoinmunotherapy to targeted and individualized therapy. Nat Rev Clin Oncol. 2018 Aug;15(8):510-527.
- Cang S, Chaitanya Iragavarapu C, John Savooji J et al. ABT-199 (venetoclax) and BCL-2 inhibitors in clinical development. Journal of Hematology & Oncology. (2015) 8: 129
- Roberts AW, Davids MS, Page JM et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2016; 374:311-322
- Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study.
- Seymour JF, Ma S, Brander DM et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. Lancet Oncol. 2017 Feb;18(2):230-240
- Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B et al. Venetoclax - rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia. N Engl J Med 2018;378:1107-1120