

Venetoclax - טיפול פורץ דרך בחולים מבוגרים עם לויקמיה מיאלואידית חריפה (AML)

ד"ר רון רם, מנהל היחידה להשתלת מח עצם, המרכז רפואי תל אביב - איכילוב



לויקמיה מיאלואידית חריפה (acute AML - myeloid leukemia) היא אחת מהמחלות האגרסיביות ביותר מבין מחלות הסרטן ככלל וסרטן הדם בפרט. מקובל להפריד בין AML אשר מופיע בצורה ראשונית (ללא מחלה המטולוגית קודמת) - de novo, לבין AML בצורה שניונית שהתפתחה כתוצאה ממחלה המטולוגית קודמת (כגון תסמונת מיאלודיספלסטית ומחלות מיאלופרוליפטיביות). גיל החציון להופעת AML הוא 68 שנה ודרגת הסיכון להישנות מחלה קשורה להפרעות ציטוגנטיות, הפרעות מולקולריות ותגובה לטיפול ראשוני. במרבית החולים, למרות תגובה ראשונית טובה לכימותרפיה, המחלה תשנה תוך

מספר חודשים, וריפוי מהמחלה יושג רק באלה שיעברו השתלת מח עצם מתורם.

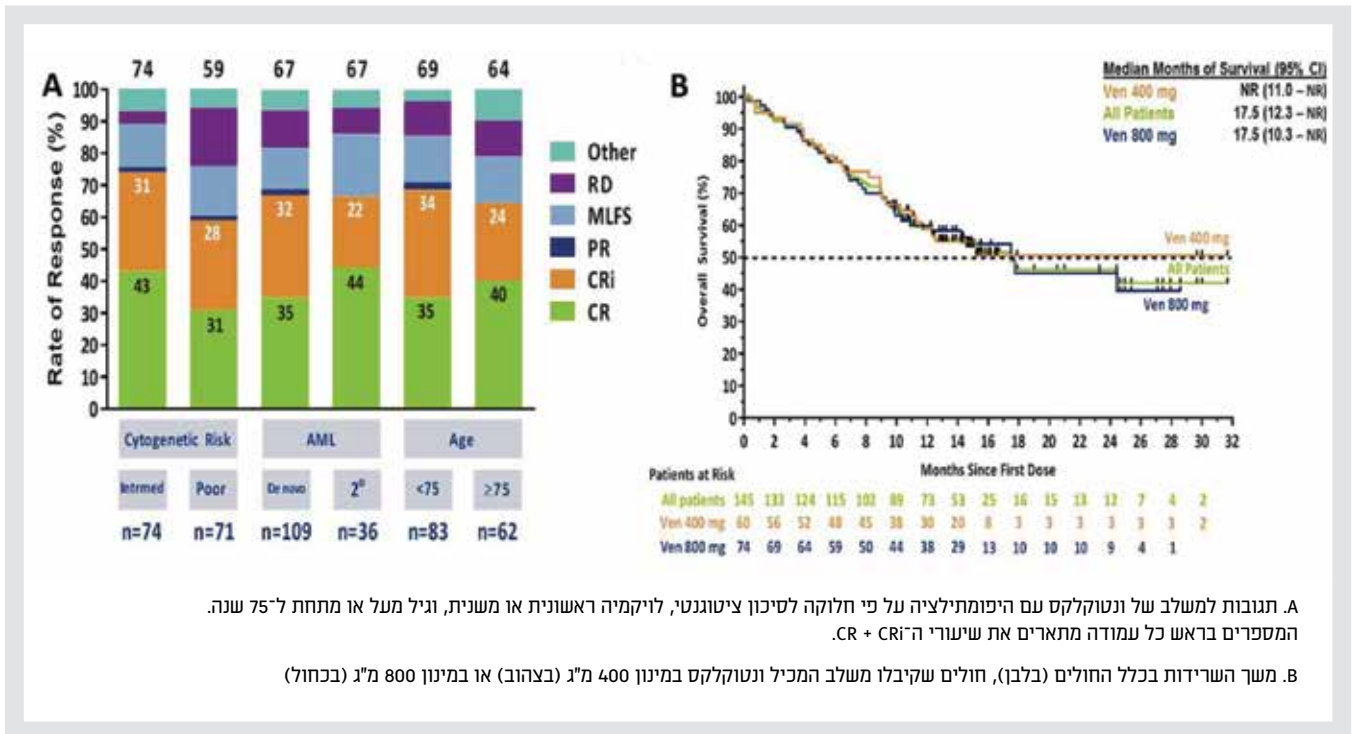
טיפול בחולים קשישים עם AML - אתגר טיפולי

פרוטוקול הטיפול הקלאסי המשמש כאינדוקציה, 7+3, לא השתנה בצורה משמעותית מאז פותח בשנת 1973 ולמרות שנוצרו פרוטוקולים נוספים, הם לא נמצאו כיעילים יותר בהשוואה לפרוטוקול האינדוקציה הקלאסי. יחד עם זאת, העובדה שפרוטוקול זה משלב מינוני כימותרפיה גבוהים ותקופת ההתאוששות, שבה ספירות הדם נמוכות מאוד, היא ממושכת, חלק נכבד מחולי הלויקמיה, בעיקר אלה שהם מבוגרים או אלה עם מחלות

רקע משמעותיות, אינם יכולים לקבלו. עד כה, הפרוטוקולים ששימשו כטיפול בחולים מבוגרים עם AML היו בודדים. במשך שנים הטיפול המקובל היה זריקות ציטרבין במינון נמוך (LDAC) - רק כ-30% מהחולים הגיבו לטיפול זה, וגם באלה שהגיבו לטיפול, ההפוגה נמשכה כארבעה חודשים בלבד. הטיפול בהיפומתילציה (כדוגמת אזציטידין-וידזה ודציטבין-דקוגן) חולל לראשונה שינוי בטיפול ומספר מחקרים הראו שכ-40% מהחולים מגיבים לתרופות אלו ובחולים אלה זמן ההפוגה התארך לכ-8 חודשים. יחד עם זאת, תרופות אלו לא נכנסו לסל התרופות במדינת ישראל ולכן אינן זמינות לחולים. לפיכך, עד כה, לא היה טיפול אשר הוכיח

טבלה 1. סיכום המחקרים העיקריים שפורסמו לשילוב המכיל ונטוקלקס הניתן לחולי AML בגיל מבוגר

המחקר	תנאי הכללה (עיקריים בלבד)	מאפייני הלויקמיה	הפוגה מלאה-CR (תגובה כוללת CR+CRi)	PFS (בחולים עם תגובה)	OS
DiNardo, EHA 2018 שילוב של ונטוקלקס עם היפומתילציה	גיל מעל 65 שנה, טיפול ראשוני	AML ראשוני ושניוני, קבוצת סיכון בינונית-גבוהה	37% (67%)	חציון - 11 חודשים	חציון - 17.5 חודשים
Wei, ASH 2017 שילוב של ונטוקלקס עם LDAC	גיל מעל 65 שנה, טיפול ראשוני	AML ראשוני ושניוני, כ-30% לאחר טיפול בהיפומתילציה	26% (62%)	חציון - 13 חודשים	חציון - 11.4 חודשים
DiNardo, AJH 2018 שילוב של ונטוקלקס עם היפומתילציה או LDAC	גיל חציוני 68, טיפול לקו מתקדם	AML ראשוני ושניוני, 78% נחשפו להיפומתילציה	5% (12%)	חציון - 3 חודשים	חציון - 3 חודשים



A. תגובות למשלב של ונטוקלקס עם היפומתילציה על פי חלוקה לסיכון ציטוגנטי, לויקמיה ראשונית או משנית, וגיל מעל או מתחת ל-75 שנה. המספרים בראש כל עמודה מתארים את שיעורי ה-CR + CRi.

B. משך השרידות בכלל החולים (בלבן), חולים שקיבלו משלב המכיל ונטוקלקס במינון 400 מ"ג (בצהוב) או במינון 800 מ"ג (בכחול).

מתוך DiNardo, EHA 2018, abstract S1563

לא התאימו לקבלת טיפול כימותרפי אינטנסיבי. חולים אשר קיבלו טיפול בהיפומתילציה לפני כן או שללויקמיה היו מאפיינים עם ציטוגנטיקה שקשורה בפרוגנוזה טובה, לא נכללו במחקר. למחקר זה גוייסו 145 חולים, 43% מהם היו מעל לגיל 75 שנה ול-25% מהחולים היתה לויקמיה שניונית. אחוז ה-CR היה כ-35%-40% (מעט גבוה יותר בחולים אשר טופלו בשילוב ונטוקלקס-דציטבין). מחלתם של עוד כ-30% מהחולים הראתה מדרי CRi (הפוגה מלאה אולם ללא התאוששות ספירות הרם).

לא היה הבדל משמעותי בין חולים אשר טופלו בונטוקלקס במינון של 800 מ"ג לבין אלה שטופלו במינון של 400 מ"ג. לא היה הבדל משמעותי בתגובה בין חולים עם לויקמיה ראשונית לאלה עם לויקמיה שניונית, ובין חולים מבוגרים מגיל 75 שנה לצעירים יותר (איור 1A).

בחולים להם היתה לויקמיה עם מדרי מחלה בסיכון בינוני התוצאות היו טובות יותר, בהשוואה לחולים עם מדרי מחלה בסיכון גבוה (איור 1A). אחת התצפיות החשובות היתה ש-29% מהחולים הגיעו למצב בו "measurable residual disease"

כטיפול בודד (מונותרפיה) גורם לאפופטוזיס במורלים תאיים ובחולי AML. כמו כן, במורלים פרה-קלינים, הודגמה פעילות סינרגיסטית בין ונטוקלקס ותרופות היפומתילציה, או כימותרפיה כרוגמת ציטרבין. על סמך זה, כבר באפריל 2016, ה-FDA אישר את ביצוע מחקרי ונטוקלקס ב-AML בחולים מבוגרים ב"מסלול מואץ" לאור העדויות שהטיפול מחד מראה גם פרופיל בטיחות טוב וגם יעילות טובה, ומאידך, אין טיפולים פורצי דרך אחרים באוכלוסיית חולים זו.

עדויות קליניות לפעילותו של ונטוקלקס בחולי AML מבוגרים

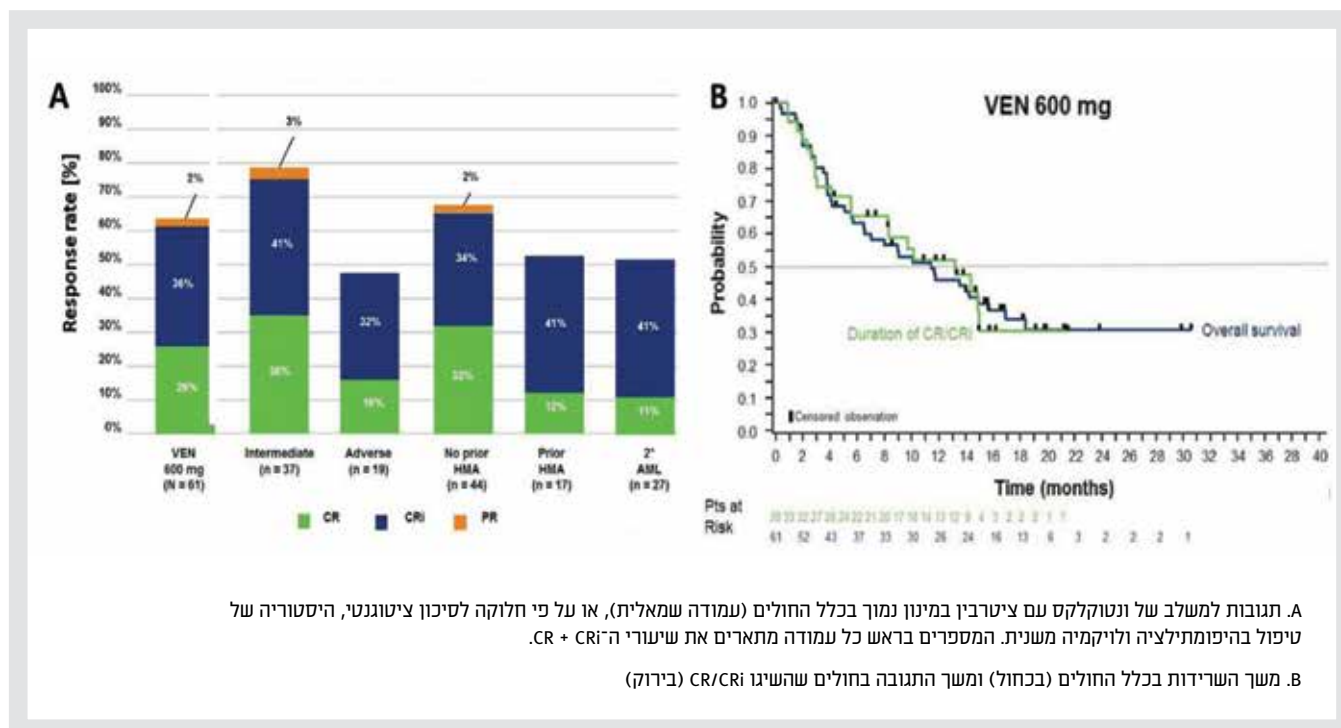
שתי עבודות פרוספקטיביות הוצגו בשנה האחרונה ושתיהן משלבות בין ונטוקלקס לבין תרופות נוספות בטיפול ב-AML בגיל המבוגר. בתקציר שהוצג בכנס האיגוד האירופאי (EHA) 2018, הציגה דינדרו מחקר פאזה 1b בו חולים מעל לגיל 65 קיבלו היפומתילציה (אוציטידין או דציטבין) בשילוב עם ונטוקלקס (DiNardo, EHA 2018) (טבלה מס' 1). אוכלוסיית המחקר כללה חולי AML מעל לגיל 65 שנה אשר

יעילות משמעותית בחולים מבוגרים עם AML.

ונטוקלקס - עדויות ראשוניות לפעילות משמעותית בחולי AML

אחד המאפיינים של תא לויקמי הוא העדר היכולת לעבר אפופטוזיס. אחד המנגנונים העיקריים בתא הקשור לאפופטוזיס הוא חלבון BCL-2. במספר מורלים תאי של AML, הודגם שבלסטים מיאלואידים מבטאים בעורף (Lagadinou E, Cell stem cell, BCL-2 2013;12: 329-41). ביטוי יתר זה קשור מחד במחלה עמידה לכימותרפיה, ומאידך לירידה בתוחלת החיים. BCL-2 הוא חלבון תוך תאי אשר קושר חלבונים פרו-אפופטוזיס. ונטוקלקס הוא תרופה פומית המעכבת את ה-BCL-2. כאשר ונטוקלקס נקשר ל-BCL-2 הוא גורם לשחרור (ולהעדר קשירה) של חלבונים פרו-אפופטוזיס. חלבונים אלה מגיעים לאתרים שונים בתא, בעיקר למיטוכונדריה, וגורמים להפעלת BAX וציטוכרום C המפעילים קספוזת המשרות אפופטוזיס.

מחקרים ראשוניים הראו שונטוקלקס הניתן



A. תגובות למשלב של ונטוקלקס עם ציטרבין במינון נמוך בכלל החולים (עמודה שמאלית), או על פי חלוקה לסיכון ציטוגנטי, היסטוריה של טיפול בהיפומתילציה ולויקמיה משנית. המספרים בראש כל עמודה מתארים את שיעורי ה-CR + CRi. B. משך השרידות בכלל החולים (בכחול) ומשך התגובה בחולים שהשיגו CR/CRi (בירוק)

Wei, A.H., et al, ASH 2017 נתון

להיפומתילציה (תגובה כוללת, 53%), אחוז תגובה זה הוא עדיין נתון משמעותי באוכלוסייה זו אשר עד כה לא נמצא לה טיפול יעיל. במקביל לעבודות הקליניות הפרוספקטיביות, לאחרונה פורסמו גם עבודות רטרוספקטיביות. לדוגמה, DiNardo פרסמה את נסיונה בחולים עם AML נשנית/עמידה לקו טיפול אחד או יותר (DiNardo, AJH 2018). במחקר זה נכללו 43 חולים (77% קיבלו לפני כן היפומתילציה). מכל הקבוצה, רק 21% חולים הגיבו לטיפול כאשר שיעורי החיות ב-6 חודשים היו 24%. למרות שמחקר זה הרגיש שהטיפול בונטוקלקס, יעילותו העיקרית היא בחולים בקו ראשון, הוא הראה שגם חולים אשר מקבלים טיפול בונטוקלקס בקו מתקדם עדיין מגיבים לטיפול. מחקר דומה על קבוצת חולים אשר היו עמידים לטיפול בהיפומתילציה הוגש על ידי הקבוצה הישראלית ללויקמיה לכנס האמריקאי השנתי 2018 והרגים נתונים דומים.

שני מחקרי פאזה שלישית המשווים ציטרבין במינון נמוך או היפומתילציה, עם אותו טיפול משולב בונטוקלקס, הושלמו לפני מספר חודשים

למשך 10 ימים) בשילוב עם ונטוקלקס במינון של 600 מ"ג מדי יום, במחזורי טיפול של 28 ימים. במחקר זה השתתפו 61 חולים. יש להרגיש, שחלק מהחולים שהשתתפו במחקר זה היו חולים עם MDS אשר קיבלו טיפול קודם בהיפומתילציה ואשר מחלתם התקדמה. הפרוגנוזה של חולים אלה היא גרועה במיוחד, ולמעשה אין טיפול טוב היום לקבוצת חולים אלה. 49% מהחולים היו מעל לגיל 75 שנים, 30% מהחולים קיבלו טיפול קודם בהיפומתילציה. CR תועד ב-26% מהחולים (32% מאלה שלא נחשפו להיפומתילציה ו-12% מאלה שכן נחשפו להיפומתילציה) (איור 2A). הזמן החציוני להגעה לתגובה היה חודש. בחולים שהגיעו לתגובה, PFS חציוני היה 13 חודשים ו-OS חציוני היה 11.4 חודשים (איור 2B). למרות שהמספר הקטן של החולים מקשה להסיק חר משמעות בנוגע ליעילות התרופה בחולים עם הפרעות מולקולריות שונות, בלטה העובדה שהתגובה הכוללת היתה כ-70% בחולים עם מוטציה ב-FLT3-ITD ו-50% בחולים עם מוטציה ב-P53. בנוסף, למרות שהפוגה מלאה תועדה רק ב-12% מהחולים שנחשפו קודם לכן

(MRD) היה שלילי (כאשר נמדד ב-multi color flow cytometry). בחציון מעקב של כ-16 חודשים, חציון משך התגובה בחולים עם AML ראשונית היה 9.4 חודשים ולא הושג בחולים עם AML שניונית. בחולים עם דרגת סיכון בינונית, החציון היה 13 חודשים ובחולים עם דרגת סיכון גבוהה, החציון היה שבעה חודשים. חציון שרידות היה 17.5 חודשים (איור 1B). שרידות של 17.5 חודשים היא משמעותית ביותר, בהתחשב בקבוצת הגיל ובקבוצות הסיכון של הלויקמיה, ומעידה על פוטנציאל העתידי בשימוש בתרופה זו. יתר על כן, העובדה שחלק מהחולים אף השיגו תגובה עמוקה, הבאה לידי ביטוי ב-MRD שלילי, מרגימה את יעילות התרופה ומרמזת על משך התגובה הפוטנציאלי. בתקציר שהוצג בכנס האיגוד האמריקאי (ASH) 2017, הציג Wei פאזה 1/2 רב מרכזית על השילוב של ונטוקלקס עם ציטרבין במינון נמוך לחולי AML מעל לגיל 65 שנה אשר אינם מיועדים לטיפול כימותרפי אגרסיבי (Wei, ASH 2017) טבלה 1. במחקר זה החולים טופלו בציטרבין במינון נמוך (20 מ"ג/מ"ר פעמיים ביום

ואנחנו ממתנינים בקוצר רוח לתוצאות מחקרים אלה. על סמך התוצאות של שני המחקרים הפרוספקטיביים שפורטו, הוגשה ביולי 2018 ל-FDA בקשה לאישור התרופה בחולים מבוגרים בשילוב עם היפומתילציה או ציטרבין במינון נמוך.

בטיחות הטיפול בונטוקלקס

אחת מתופעות הלוואי העיקריות שתוארה בשימוש בונטוקלקס בעבר היא תסמונת פירוק הגידול - TLS. תיעוד תסמונת זו הביא להמלצה של עלייה הדרגתית במשך מספר ימים במינוני התרופה. בניגוד למחקרים קודמים, בחולי AML כמעט ולא תועד סיבוך זה. לפיכך, העלאת המינון עדיין מתבצעת בצורה מודרנת, אולם קצב העלאת המינון הוא מהיר יותר. כך למשל, ביום הראשון המינון המומלץ הוא 100 מ"ג, ביום השני 200 מ"ג ומהיום השלישי 400 מ"ג. כיוון שאוכלוסיית המחקר כוללת חולים עם

לויקמיה פעילה, תופעות הלוואי המשמעותיות, הן כצפוי, שכיחות גבוהה של חום בשילוב עם נויטרופניה ורלקות ריאה. אחוז הופעת סיבוכים אלה אינו שונה בהשוואה לטיפולים אחרים בחולים עם לויקמיה ולא נראה שהוא קשור לטיפול בונטוקלקס. תופעת לוואי משמעותית נוספת, המופיעה בעד 15% מהחולים, היא היפוקלמיה. גם במקרה זה אין זה ברור עד כמה מדובר בתופעת לוואי הקשורה בצורה ייחודית לונטוקלקס.

סיכום

ונטוקלקס מהווה אבן דרך בטיפול בחולי לויקמיה מבוגרים, חולים אשר עד כה לא נמצא להם טיפול יעיל. התרופה יעילה יותר כאשר ניתנת כקו ראשון ובשילוב של ציטרבין או היפומתילציה. מחקרי פאזה שלישית המסוכמים בימים אלה אמורים לתת את הגושפנקה הרשמית לשילוב תרופה זו בטיפול בחולי לויקמיה. מחקרים

עתידיים יברקו את השילוב של ונטוקלקס בקו ראשון עם פרוטוקול אינדוקציה בחולים צעירים, שילוב בחולים עם תרופות נוספות כדוגמת JAK2-INH, נוגדנים ל-FLT3 ול-IDH1-2 וטיפול להישנות לויקמיה לאחר השתלת מח עצם מתורם. פרופיל הבטיחות הטוב של התרופה והיעילות המשמעותית שלה היא בשורה אמיתית לחולים עם לויקמיה מיאלואידית חריפה. ●

ספרות

1. DiNardo, C., et al., Durable response with Venetoclax in combination with Decitabine or Azacitidine in Elderly patients with acute myeloid leukemia, EHA 2018, abstract S1563
2. Wei, A.H., et al., Phase 1/2 study of Venetoclax with low-dose Cytarabine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia unfit for intensive chemotherapy: 1-year outcome, ASH 2017, oral abstract #890.
3. DiNardo, C., et al., Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies, Am J Hematol., 2018; 93:401-407.