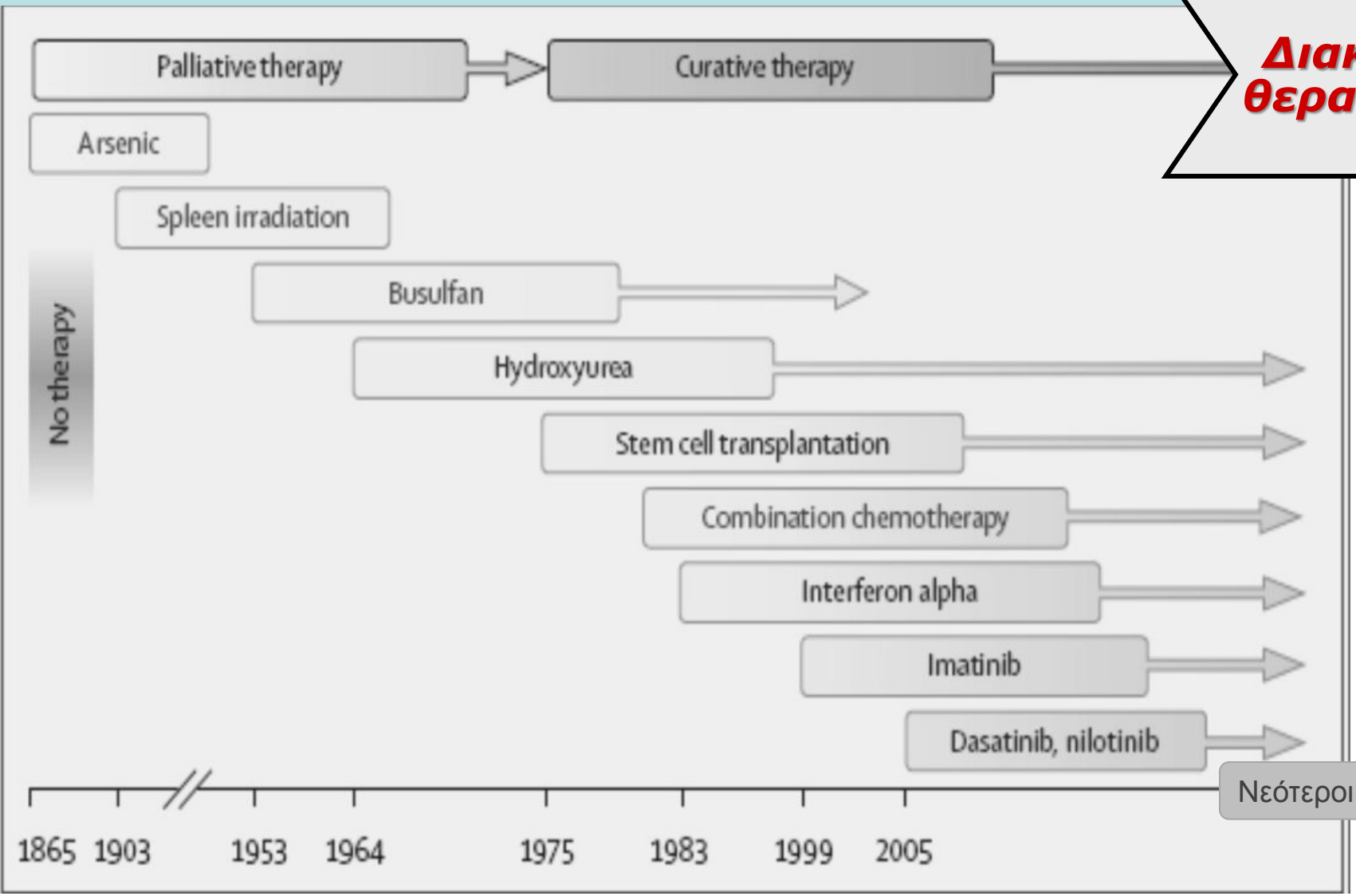
Χ Μ Λ: 150 ΧΡΟΝΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ



Διακοπή θεραπείας

Νεότεροι αναστολείς

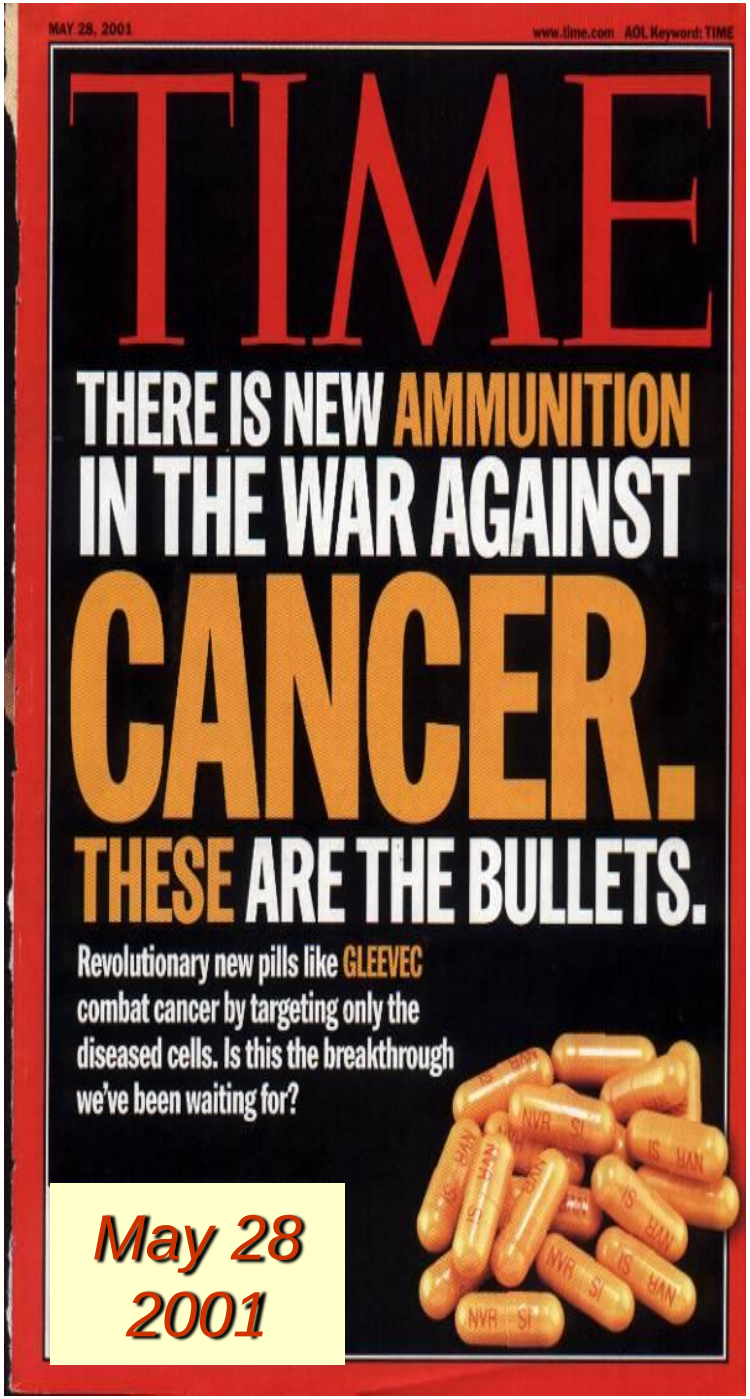
- Arsenicals
- Irradiation
- Busulfan

- Hydroxyurea

- Interferon
- Interferon +Cytarabin

- *Stem cell transplantation*

- Antisense oligos, ribozymes
- Vaccines (BCR-ABL, WT1)



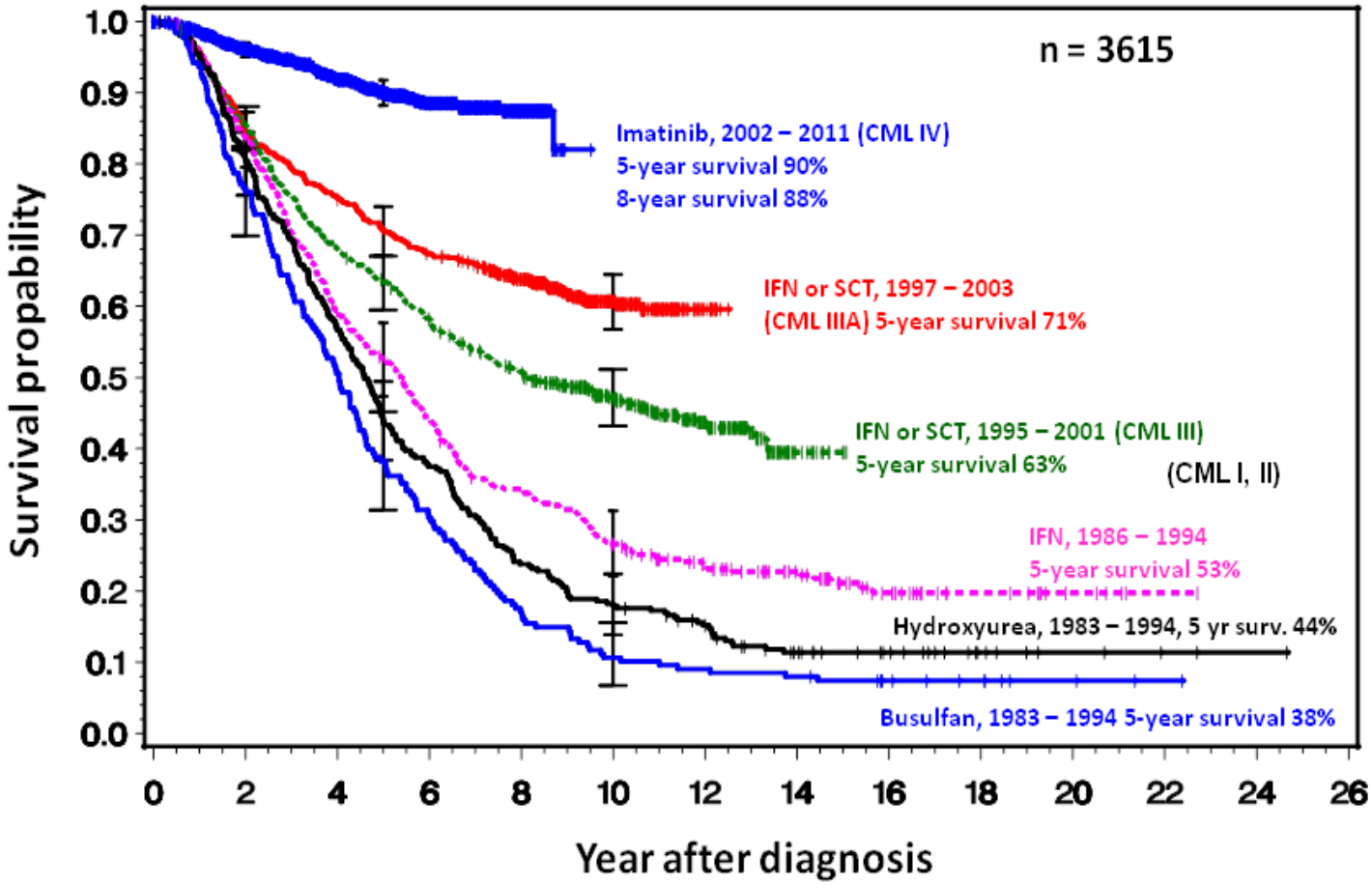
- 2nd generation inhibitors
  - Dasatinib
  - Nilotinib

- Dual ABL and SFK inhibitors
  - Bosutinib
  - INNO-406
  - …..

- Non-ATP competitive BCR-ABL inhibitors
  - GNF-2
  - ON01910

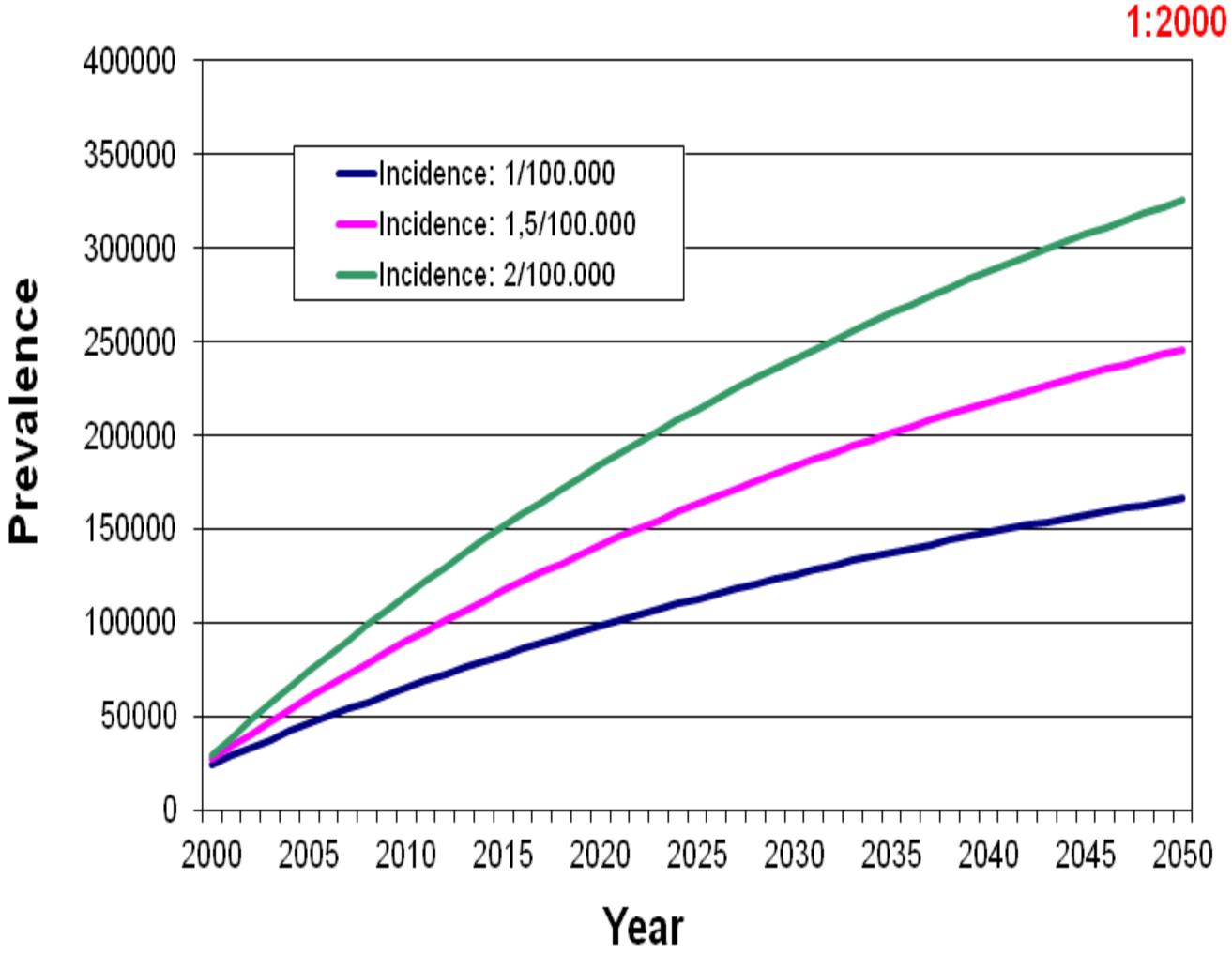
- BCR-ABL T315I kinase inhibitors
  - Aurora kinase inhibitors

Βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με ΧΜΛ από το 1983 μέχρι το 2011



German CML Study Group

Προβλεπόμενη Επίπτωση της ΧΜΛ στην Ευρώπη μέχρι το 2050



Assumptions: Population 500 million, mortality 2% per year, incidence constant.
Courtesy to Hasford and Pfirrmann.

❖Η Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (ΧΜΛ) αποτελεί αναμφισβήτητα το παράδειγμα της επιτυχημένης στοχευμένης θεραπείας και μέχρι πρόσφατα η οδηγία είναι (*ήταν?)* οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπεία με TKIs εφ᾽ όρου ζωής

❖*Όμως…*

❖ *Όμως…*

- ✓ τα αναδυόμενα προβλήματα της μακροχρόνιας (**μη**) ανεκτικότητας των TKIs κυρίως για τους νεότερους ασθενείς

"What fits your busy schedule better, exercising one hour a day or being dead 24 hours a day?"

- ✓ η ποικίλλουσα συμμόρφωση στη θεραπεία
- ✓ τα προβλήματα αναφορικά με τη γονιμότητα και την εγκυμοσύνη
- ✓ το γεγονός ότι η πλειονότητα των ασθενών ζητά να αποδεσμευτεί από τη θεραπεία
- ✓ το οικονομικό βάρος από αυτές τις θεραπείες

…***εξηγούν γιατί η ανάγκη εύρεσης ασφαλών τρόπων διακοπής της θεραπείας έχει γίνει τόσο επιτακτική τα τελευταία χρόνια***

❖*Πολλές μελέτες διακοπής έδειξαν*

- ✓ ότι είναι εφικτή η διακοπή χωρίς επανεμφάνιση της ΧΜΛ, για κάποιους ασθενείς

- ✓ η νόσος επανεμφανίζεται σε κάποιους ασθενείς
- ✓ με τη χορήγηση TKI επιτυγχάνεται εκ νέου η βέλτιστη ανταπόκριση

- ✓ χρειάζεται στενή παρακολούθηση των ασθενών που έχουν διακόψει τη θεραπεία

- ✓ δεν γνωρίζουμε όλες τις αναγκαίες συνθήκες για την επιτυχή διακοπή

...***έτσι λοιπόν...***

Stopping tyrosine kinase inhibitors in a very large cohort of European chronic myeloid leukemia patients:

RESULTS OF THE EURO-SKI TRIAL

Johan Richter | EHA Copenhagen | June 10th, 2016

Johan Richter, Francois-Xavier Mahon, Joelle Guilhot, Henrik Hjorth-Hansen, Antonio Almeida, Jeroen Janssen, Jiri Mayer, Kimmo Porkka, Panayiotis Panayiotidis, Ulla Olsson-Strömberg, Marc Berger, Joana Diamond, Hans Ehrencrona, Veli Kairisto, Katerina Machova, Martin Müller, Satu Mustjoki, Andreas Hochhaus, Markus Pfirrmann, Susanne Saussele

Introduction

- Tyrosine kinase inhibitors (TKI) have greatly improved survival in patients with chronic myeloid leukemia.
- A high percentage of patients reach deep molecular responses (MR^4 and deeper) (Hehlmann et al. JCO 2014).
- There is a reasonable expectancy not only to further improve survival but to cure the disease.
- An important step towards cure of CML is to increase the rate of patients in durable molecular remission after TKI withdrawal.
- Several studies have shown that in a proportion of patients with deep MR (40-60%) treatment can be successfully stopped (*Mahon et al. 2010, Ross et al. 2013, Rousselot et al. 2014*).

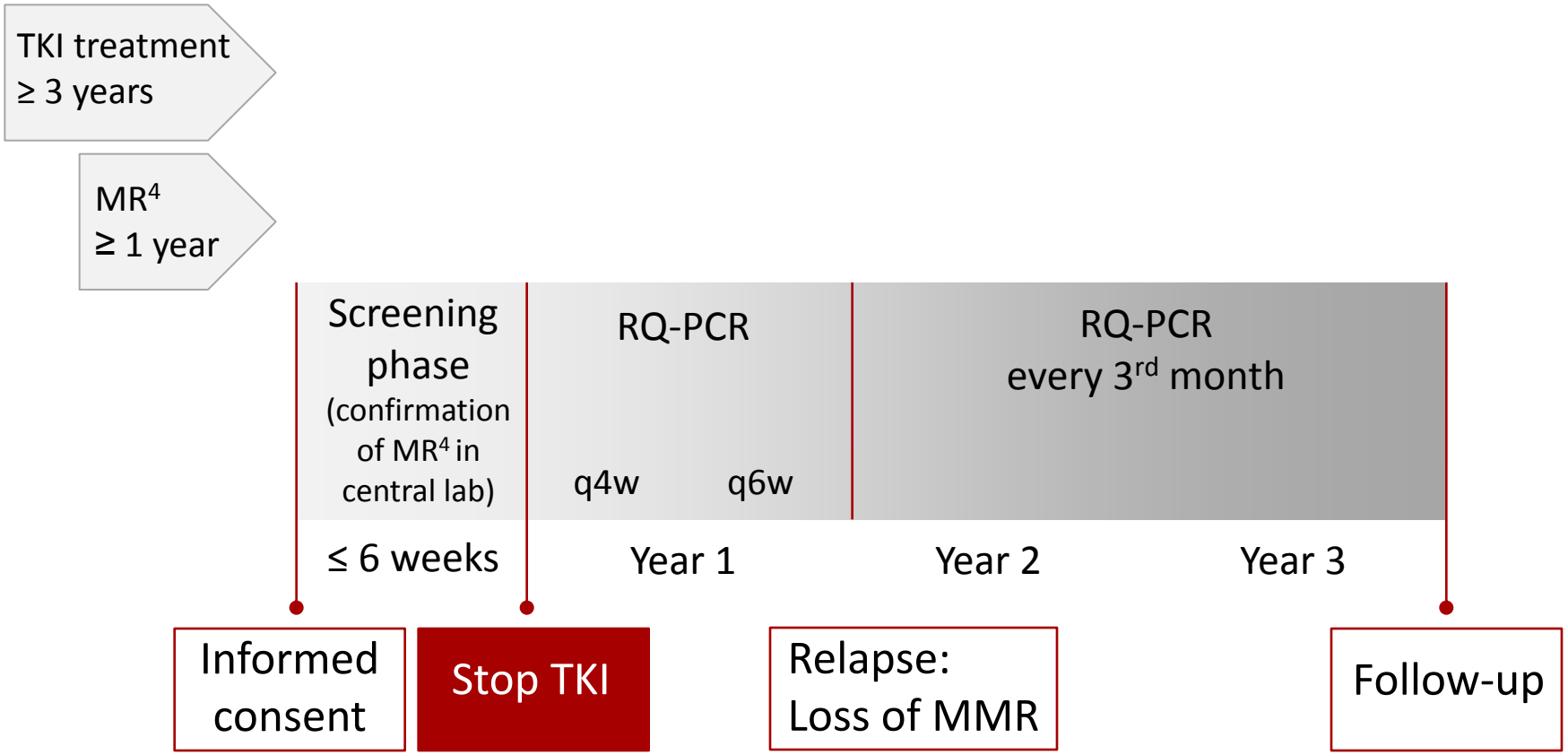
Open questions | Aims of EURO-SKI

- What is the fraction of patients that can be in sustained molecular relapse-free remission after TKI-cessation in a setting of decentralized, but standardized monitoring?
- What is the optimal duration of TKI treatment before stop?
- What is the optimal duration of MR4 before stop?
- What are the other prognostic factors for remaining in molecular relapse-free remission 6 months after TKI-stop?
- What is the role of interferon (IFN) pretreatment for the ability to stop therapy?

EURO-SKI at EHA 2016

Study outline

Patients included between May 2012 and December 2014

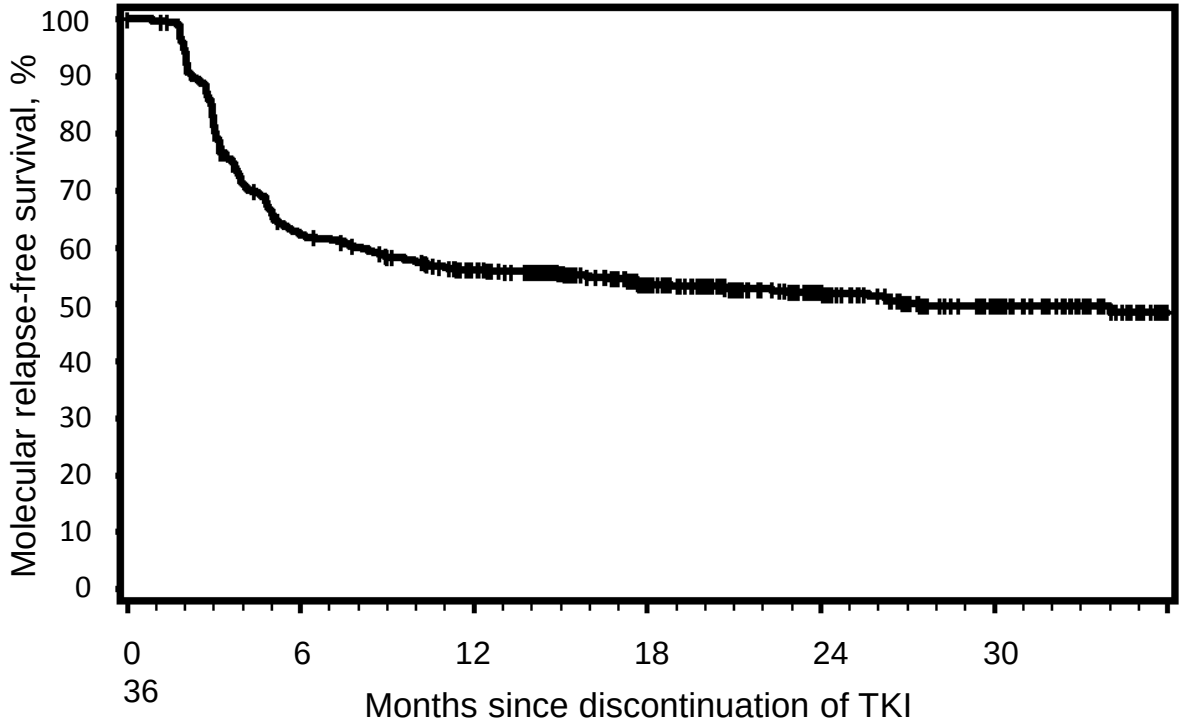


EURO-SKI at EHA 2016

Patients pre-registered in study

Country	Number of sites	Number of patients
Czech Republic	6	64
Denmark	4	33
Finland	1	31
France	17	204
Germany	21	217
Greece	1	44
Netherlands	3	96
Norway	4	27
Portugal	1	27
Spain	1	9
Sweden	9	116
Total	**61**	**868**

Molecular relapse-free survival (n=750)



Month	MolRFS %	95%-CI
6	62	59-67
12	56	52-59
24	52	48-56
36	49	44-53

Events:
Molecular relapse n= 348
Death in remission n=5

For patients who resumed treatment, median time to restart was 4.1 months

EURO-SKI at EHA 2016

Critical events – safety issues

	Number of patients
BCR/ABL1 >1%*	72
Loss of complete cytogenetic response	11
Restart of TKI without loss of MMR	14
Progression to accelerated phase or blast crisis	0
Deaths on trial, total	9
CML-related deaths	0

*According to protocol BCR/ABL1 >1% mandated bone marrow cytogenetics, however this was only carried out in a minority of patients.

Study still ongoing but >80% of patients who restarted TKI therapy have reachieved MR^4 so far.

Conclusions

- With inclusion and relapse criteria less strict than in many previous trials, and with decentralized but standardized PCR-monitoring, stopping of TKI therapy in a very large cohort of CML-patients appears feasible and safe.
- The proportion of patients without relapse (loss of MMR) after 6 months is **62%** and after 12 months **56%.**
- Longer duration of imatinib-therapy (optimal ≥5.8 years) prior to cessation correlates to a higher probability of relapse-free survival at 6 months.
- Gender, age or any of the other variables in EUTOS or Sokal-scores do not predict the probability of successful TKI-stop.

EURO-SKI at EHA 2016

Έλληνες ασθενείς στη μελέτη Euro-SKI

- **44 ασθενείς** με ΧΜΛ μετείχαν στη μελέτη EURO-SKI
  - **25** συνεχίζουν να μην λαμβάνουν **καμία αγωγή** !
  - **19 ασθενείς**, που **έχασαν** την μοριακή ύφεση, άρχισαν **ξανά αγωγή με TKIs**
    - σε **1-4 μήνες επέτυχαν πάλι βαθειά μοριακή** ανταπόκριση, όπως πριν τη διακοπή imatinib

Χαρακτηριστικά των Ελλήνων συμμετεχόντων (N=42)

Ηλικία στη διάγνωση (έτη)	50 (23-79)
Φύλο	21 άνδρες, 21 γυναίκες
Θεραπεία	-40 pts Imatinib, (2pts ελάμβαναν πριν interferon-α), -1 Nilotinib και 1 Dasatinib λόγω δυσανεξίας στο imatinib
Διάρκεια θεραπείας με TKIs	85.5 μήνες (46-134)→ ***EUROSKI: 9 1 μήνες***
Χρόνος μέχρι (CCyR)	6.5 μήνες (3-21)
Χρόνος μέχρι MMR	10 μήνες (3-41)
Χρόνος μέχρι MR4	15 μήνες (5-68)→ ***EUROSKI: 21 μήνες***
Διάρκεια MR4 προ διακοπής	66,7 μήνες (13-96)→***EUROSKI: 56.3 μήνες (12.6-59.8)***

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ (1)

- Οι **42** Έλληνες ασθενείς με ΧΜΛ που εντάχθηκαν στη μελέτη EUROSKI **έμειναν χωρίς θεραπεία για διάμεση διάρκεια 32 μηνών** (2-45).

- **17 ασθενείς (40,5 %) υποτροπίασαν μοριακά (απώλεσαν την MMR)** : 2 μετά από 2 μήνες, 8 μετά από 3 μήνες, 3 μετά από 4 μήνες , 2 μετά από 5 μήνες , 1 μετά 15 μήνες και 1 μετά από τέσσερα χρόνια από τη διακοπή του TKI.

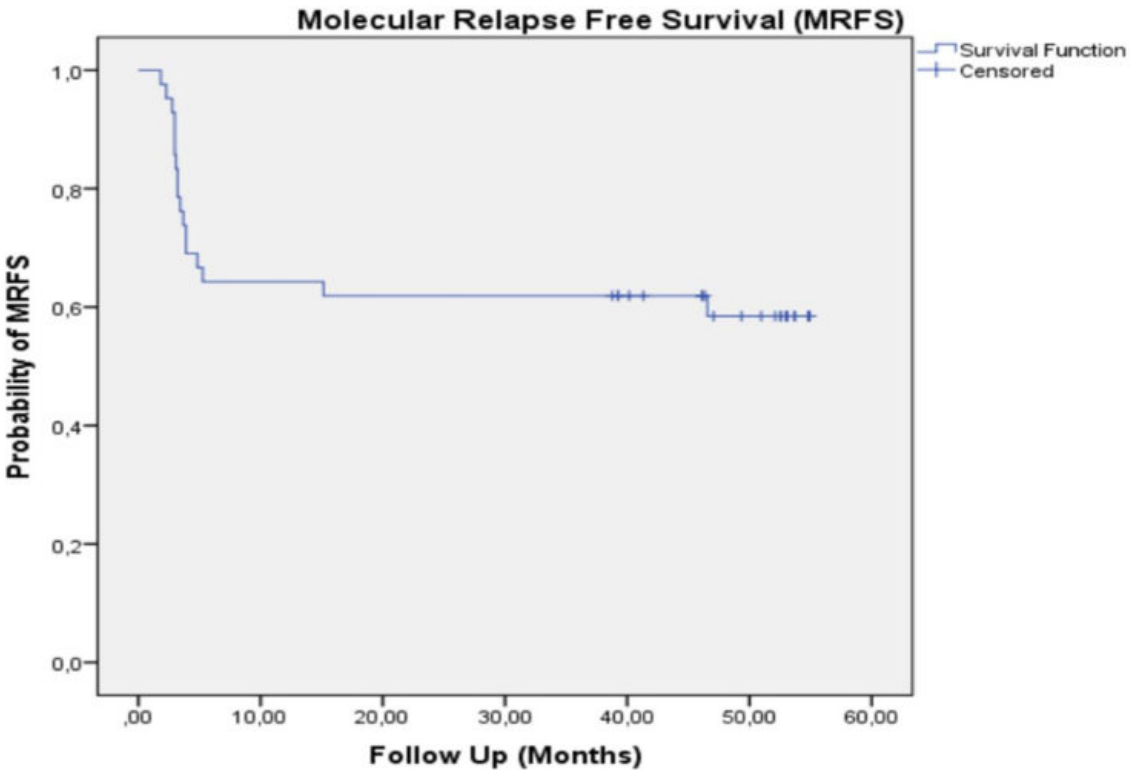
- Οι υπόλοιποι **25** ασθενείς (59,5%) συνεχίζουν χωρίς θεραπεία και χωρίς μοριακή υποτροπή

- Ένας ασθενής απεβίωσε σε μοριακή ύφεση τον 15 μήνα της παρακολούθησής τους.

- Όλοι όσοι υποτροπίασαν (ακόμα και η καθυστερημένη υποτροπή) ξεκίνησαν θεραπεία με TKI αμέσως και επέτυχαν γρήγορα MMR (1-4 μήνες).

- Δεν υπήρχε πρόοδος σε επιταχυνόμενη ή βλαστική φάση.

Η επιβίωση χωρίς μοριακή υποτροπή → στην 4ετία: 59,5%



Μήνας	EXMY %
6	64
12	64
24	61.9
36	61.9
48	59,5

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ (2)

- 9 ασθενείς (21%) εμφάνισαν βαθμού 1/2 Ανεπιθύμητες Ενέργειες (ΑΕ), όπως μυαλγίες, αρθραλγίες, μυϊκοί σπασμοί, κόπωση, μετά από διάμεσο χρόνο 2 μηνών από τη διακοπή του TKI (1-6)

- Όλες οι AEs υποχώρησαν σταδιακά και σε ελάχιστους ασθενείς χρειάστηκε η χορήγηση αναλγητικών.

EURO-SKI Study Design

....η δημοσίευση...

Inclusion criteria

TKI treatment
at least 3 years

MR^4
at least 1 year

Study start

Screening phase (Confirming MR^4)

RQPCR

q4w

q6w

RQPCR
Every 3rd month

Follow-up

≤ 6 weeks

Year 1

Year 2

Year 3

Informed consent

Stop TKI

Relapse defined as BCR-ABL > 0.1% (loss of MMR) at one time point

Γιατί είσαι χαρούμενος;
1
Πήγα και έζωσα μυελό των οστών...
2
Πήγαινε ζώσε και εσύ...
3
Γιατί;
4
5
Για να γίνεις άνθρωπος...
μυελός
σας ευχαριστώ
Προκόπης