

第3回 北摂・北河内血液セミナー

これからのCML治療 TKI中止に向けての試み

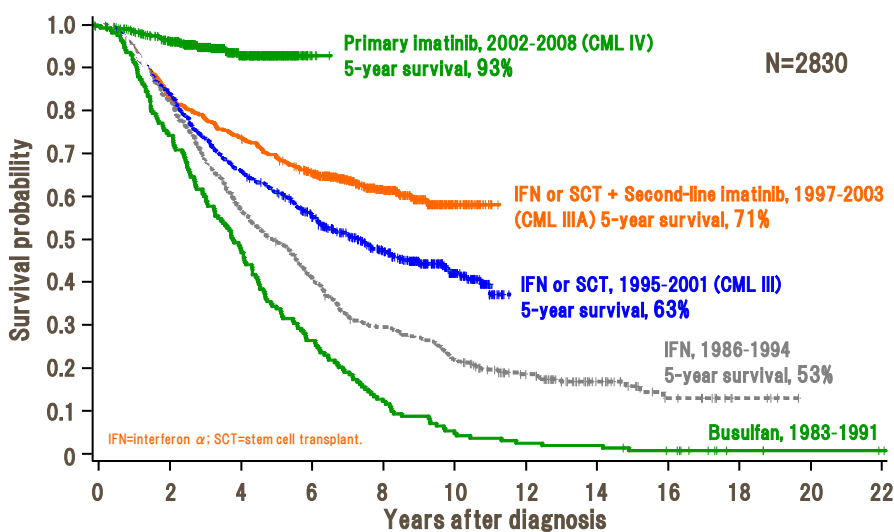
国立病院機構大阪南医療センター

血液内科

前田裕弘

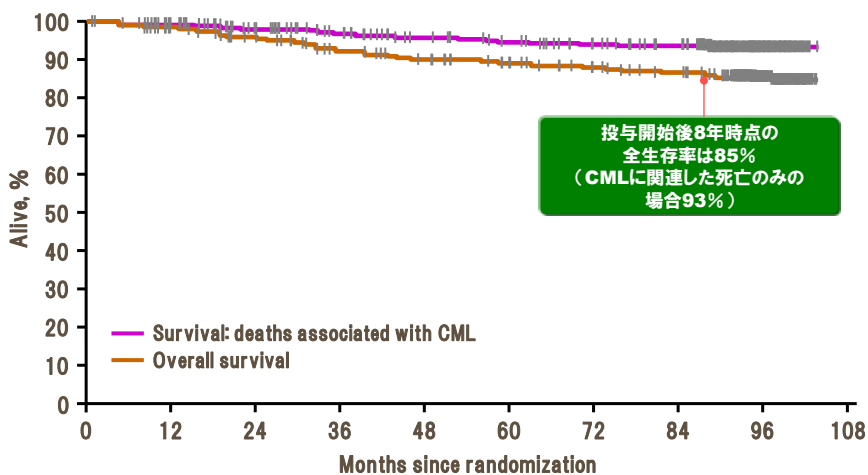
グリベックの貢献

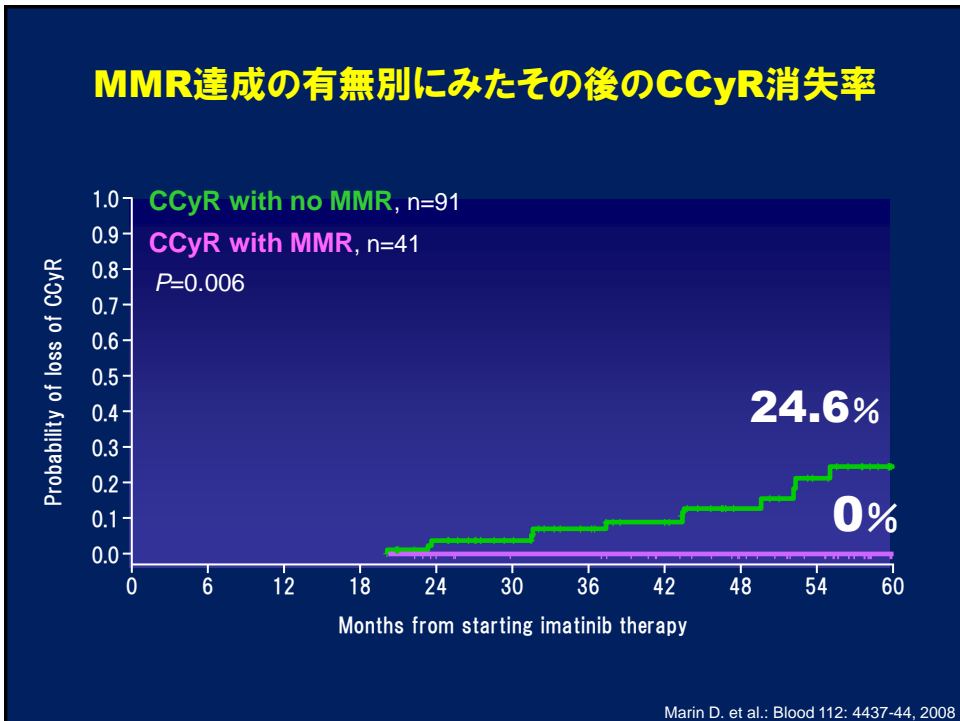
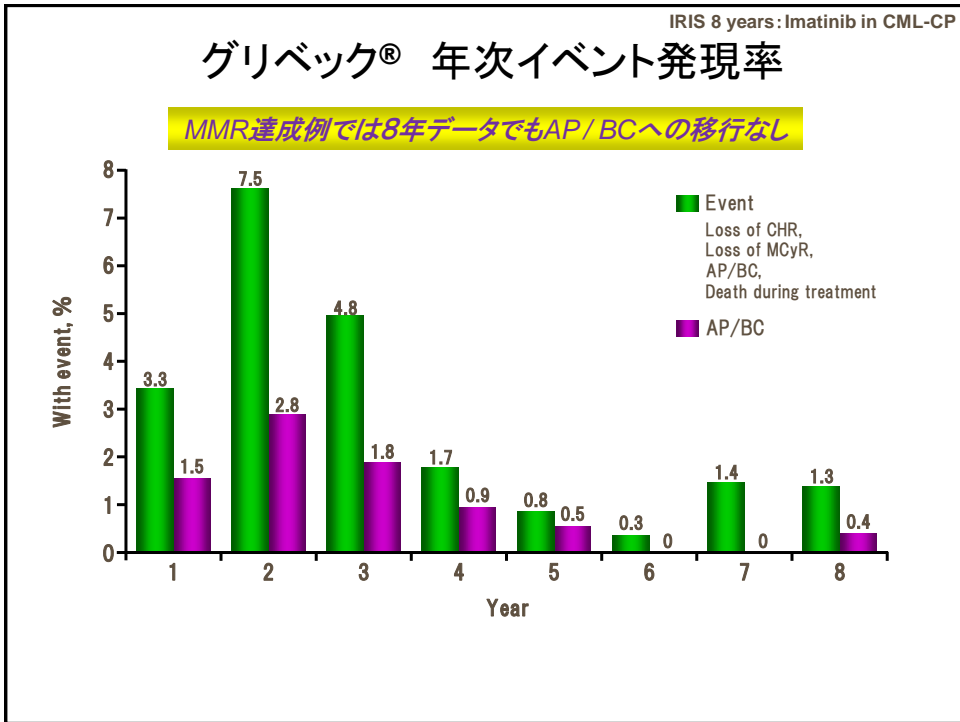
CML患者の生存率推移, 1983-2008



グリベック® 全生存率 (ITT)

IRIS 8 years: Imatinib in CML-CP





グリベック® 効果判定基準 (初発慢性期CML 1st line 治療)

| | 診断時 | 3ヵ月 | 6ヵ月 | 12ヵ月 | 18ヵ月 |
|---|-----|---|-----------------------------|-----------------------|----------|
| <p>Optimal Response 現治療による6-7年生存率はほぼ100%と推測され、治療変更によりさらに向上する余地はない。</p> | | CHRかつ 少なくとも Minor CyR (Ph+ ≤65%) | 少なくとも PCyR (Ph+ ≤35%) | CCyR | MMR*1 |
| 時期を問わず: MMR*1を維持もしくはそれ以上を達成 | | | | | |
| <p>Suboptimal Response 現治療により長期ベネフィットを得る可能性はあるが、最良のアウトカムを得るチャンスが低減するため、治療変更の対象となる。</p> | | CyRなし (Ph+ >95%) | PCyR未達成 (Ph+ >35%) | PCyR (Ph+ 1~35%) | MMR*1未達成 |
| 時期を問わず: MMR*1消失; 変異*2 | | | | | |
| <p>Failure 現治療により良好なアウトカムは望めない。できるだけ速やかな治療変更が望まれる。</p> | | CHR未達成 | CyRなし (Ph+ >95%) | PCyR未達成 (Ph+ >35%) | CCyR未達成 |
| 時期を問わず: CHR消失; CCyR消失; 変異*3; クローム染色体異常/Ph+ | | | | | |
| <p>Warnings 治療効果に悪影響が及ぶ可能性のある状態であり、厳密で慎重なモニタリングを要する。</p> | | High risk: クローム染色体 異常/Ph+*4 | | MMR*1未達成 | |
| 時期を問わず: transcript levelの上昇*5; クローム染色体異常/Ph+ | | | | | |

*1 BCR-ABL1/ABL1(もしくは他のハウスキーピング遺伝子)の比 ≤0.1% (International scale)
 *2 グリベック®に感受性のあるBCR-ABL1キナーゼドメイン変異
 *3 グリベック®に感受性の乏しいBCR-ABL1キナーゼドメイン変異
 *4 診断時のクローム染色体異常/Ph+はwarningに分類されるが、治療中に発現した場合(clonal progressionなど)はfailureに分類される
 *5 transcript level上昇とみなすのは2-10倍の上昇であり、測定法により異なる
 Baccarani M., et al.: J. Clin. Oncol. 27; published ahead of print on November 2, 2009

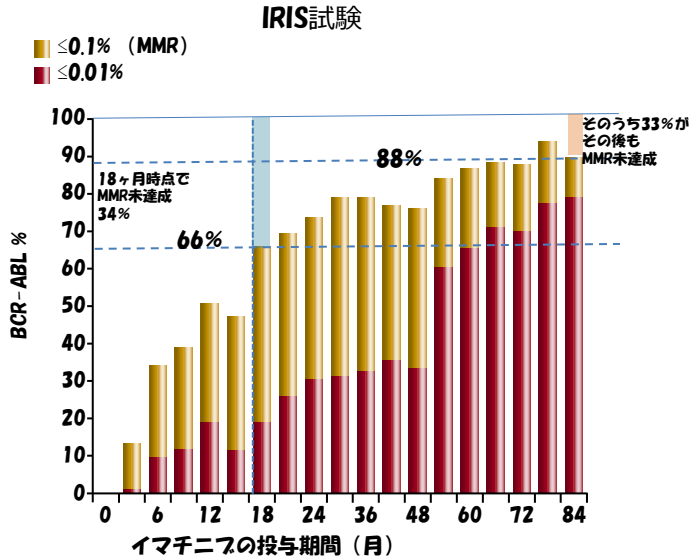
Treatment recommendations

1. 慢性期CML

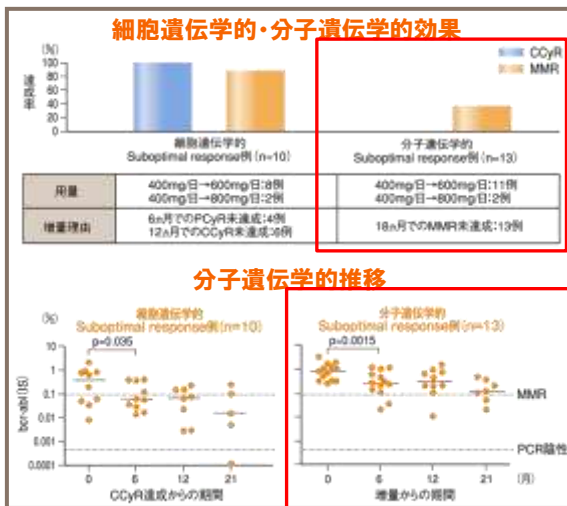
| 1st. line | |
|------------------------------------|--|
| すべての症例 | ・グリベック®400mg/日 |
| 2nd. line | |
| グリベック®suboptimal response | ・グリベック®(同量)を継続 ・グリベック®増量、タシグナ®もしくはダサチニブを考慮 |
| グリベック®failure | ・タシグナ®もしくはダサチニブ ・allo-HSCT*1 |
| グリベック®不耐容 | ・タシグナ®もしくはダサチニブ |
| 3rd. line | |
| タシグナ®もしくはダサチニブ suboptimal response | ・タシグナ®もしくはダサチニブを継続 (ただし、場合によってはallo-HSCTも選択される)*2 |
| タシグナ®もしくはダサチニブ failure | ・allo-HSCT |

*1 過去にAP/BCへ進行したことがある症例やT315I変異を有する症例で選択される。
 *2 warningsの基準(グリベック®治療でHR未達成、変異を有するなど)に合致し、かつ移植のリスクが低い(EBMT risk score ≤2)症例。
 Baccarani M., et al.: J. Clin. Oncol. 27; 6041-6051, 2009

Imatinib標準量で継続したらどうなるか



Suboptimal response例に対する増量の成績



分子遺伝学的Suboptimal response例でのMMR達成率は38%

CMR達成 0 / 13 (0%)

Rea D et al.: Leukemia 2009; in press

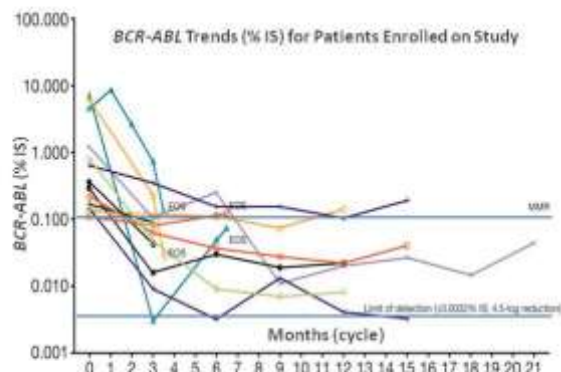
Switch the TKI: Nilotinib for pts on Imatinib with suboptimal molecular response (ENABL study)

- N=50, 14 pts evaluable
 - Group 1: Patients treated for ≥ 1 year with imatinib who have achieved CCyR but have not reached MMR
 - Group 2: Patients who have achieved a CCyR but have a >1 -log increase in *BCR-ABL*:*ABL* transcript levels from best response, regardless of imatinib treatment duration
- ≥ 400 mg IM for ≥ 6 mo prior to study
- No loss of CCyR, or prior T315I, AP/BC
- Nilotinib 300 mg BID
 - 400 mg BID if no MMR in 6mo
- Primary endpoint:
 - Change in *BCR-ABL* transcript levels from a standardized baseline value after 12 months (12 cycles) on nilotinib
- Monitoring:
 - Group 1: RQ-PCR analysis is performed by a central lab at baseline and then every 3 months
 - Group 2: RQ-PCR is performed at baseline, monthly for the first 3 months, and then every 3 months thereafter while on study

Miller CB, et al. ASH 2010. Abstract 230L

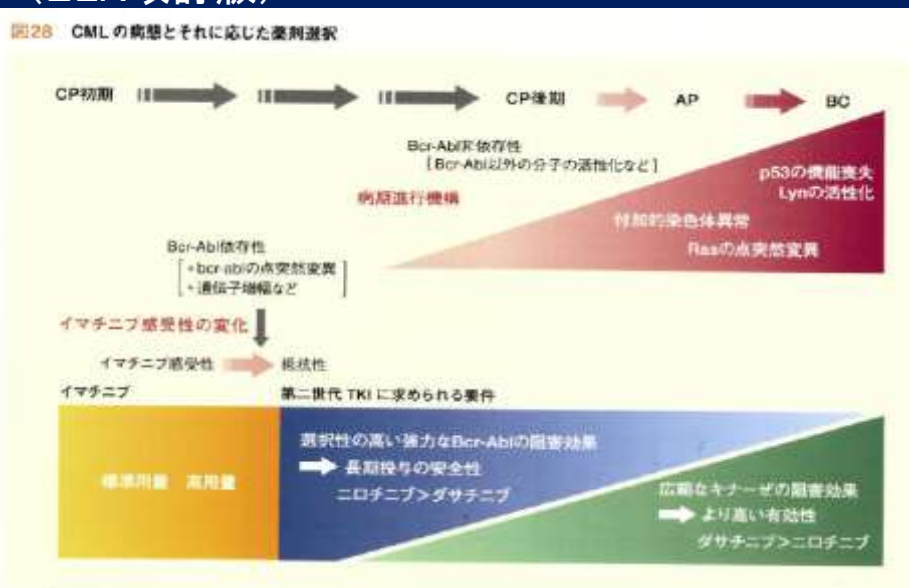
ENABL: Nilotinib for Suboptimal Imatinib Response

- 87% (12/14) achieved MMR
 - 9/12 within 3mo
 - Median log \downarrow (IS)@12mo: 3.7 (n=7)
 - 5/14 nilotinib dose reduction; median dose 536mg
 - Single Gr3 AE related to nilotinib (rash); no Gr4 toxicity observed



Miller CB, et al. ASH 2010. Abstract 230L

慢性骨髄性白血病治療の実践マニュアル (ELN改訂版)

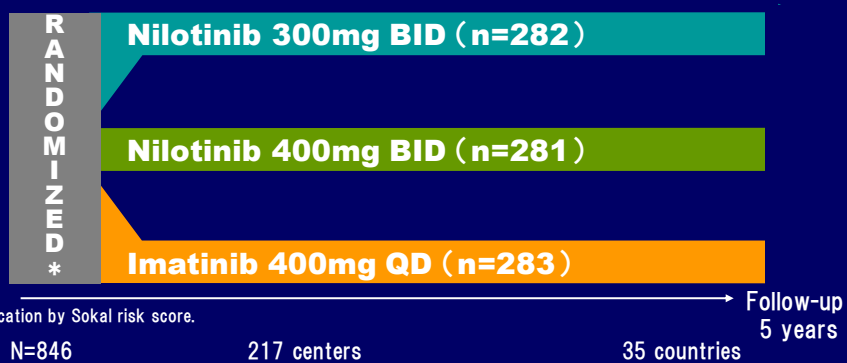


本日の予定

- ENESTnd & DASISION (24ヶ月)
- グリベック早期からのタシグナへの切替
- MMRからCMRを目指した切替
- Stop Imatinib
- 白血病幹細胞の根絶に向けて

ENESTnd DASISION

Methods Study design and endpoints



- Primary endpoint: MMR at 12 months[†]
- Secondary endpoints: MMR and CCyR beyond 12 months, time to MMR and CCyR, event-free survival (EFS), progression-free survival (PFS), time to AP/BC, overall survival (OS)

[†] The ENESTnd trial met its primary endpoint of MMR at 12 months in patients treated with nilotinib 300 and 400mg BID vs imatinib ($p < 0.0001$).¹

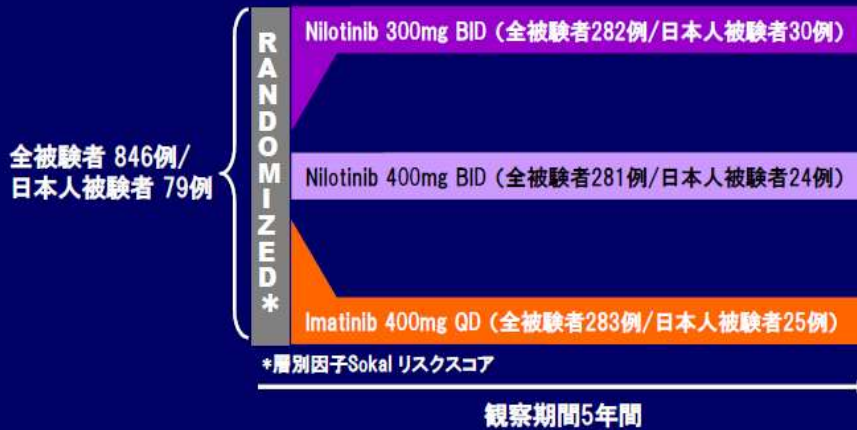
CML社 #198-#16

#484-EHA 2011

1. Saglio G, et al. N Engl J Med 2010; 362: 2251-2259.

ENESTnd: 試験デザイン

- 主要評価項目: 12ヵ月時点のMMR率
- 副次評価項目: 12ヵ月までのCCyR率、MMR・CCyRが得られるまでの期間、EFS、PFS、移行期又は急性期への進行、全生存期間



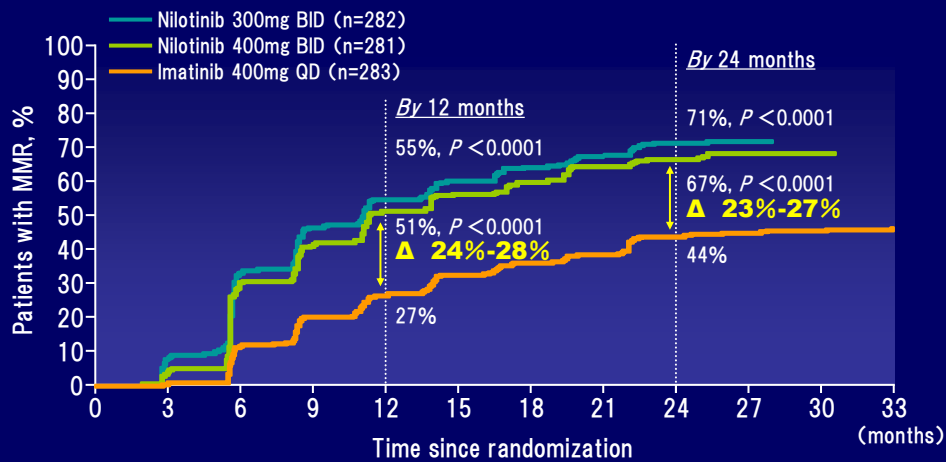
DASISION (CA180-056) study design: An ongoing global phase 3 study

- Treatment-naïve CML-CP patients (N=519)
- 108 centers
- 26 countries



- Primary endpoint Confirmed CCyR by 12 mos
- Other key endpoints Rates of CCyR and MMR, times to CCyR and MMR, time in CCyR (measure of duration), progression-free survival, overall survival

Cumulative Incidence of MMR*

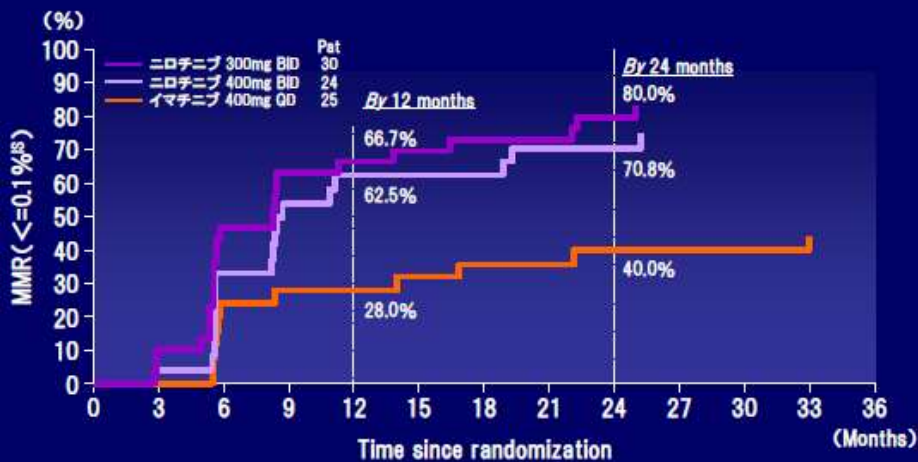


* Intent-to-treat (ITT) population used for all efficacy analyses.

CML社 #198-#19

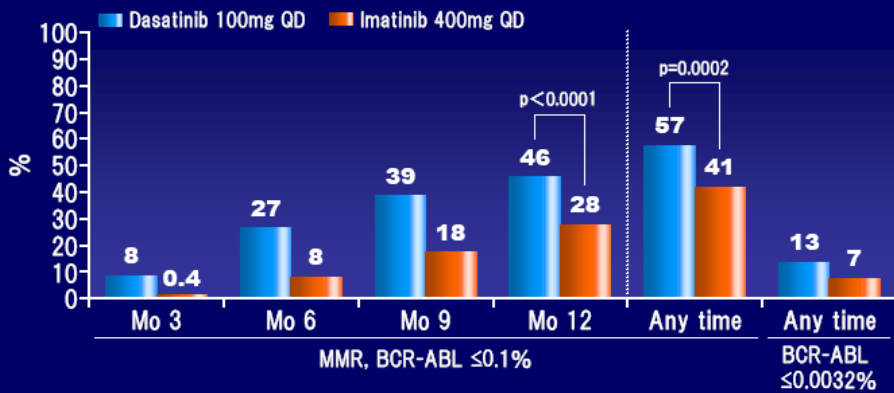
#484-EHA 2011

累積MMR率*



* ITT 集団

MMR rates (ITT) by month of treatment

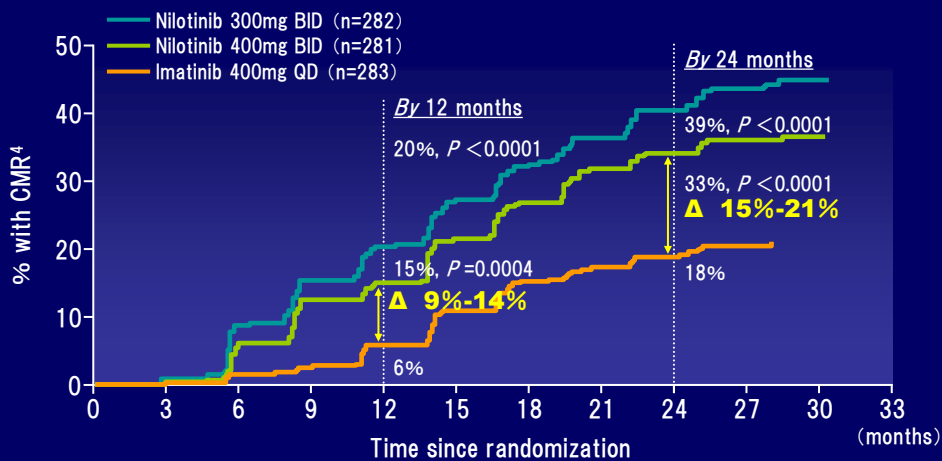


- Based on time-to MMR analysis, likelihood of achieving a MMR was 1.8-fold higher with dasatinib vs imatinib (stratified log-rank $p < 0.0001$; HR=1.8)
- Among patients who achieved a MMR, median time to MMR was 8.3 mos for dasatinib and 11.8 mos for imatinib

CML社 #192-#9

#206-ASH 2010

Cumulative incidence of CMR⁴*

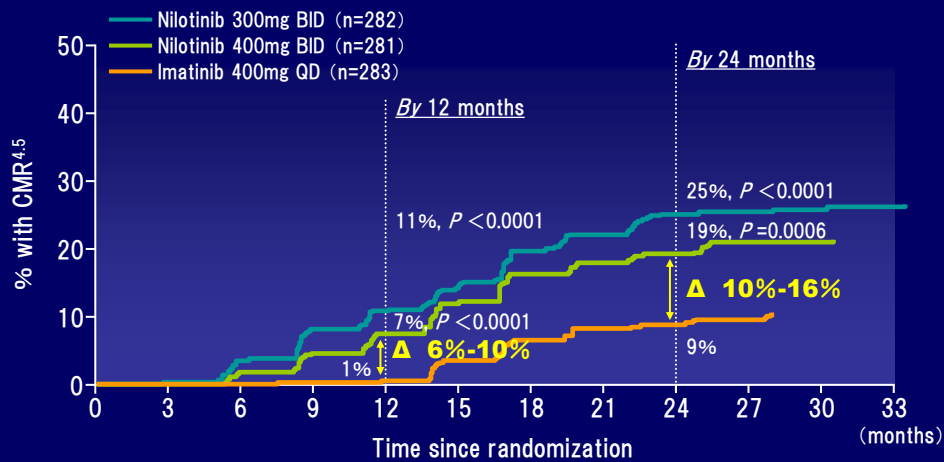


* Equivalent to BCR-ABL transcript levels of $\leq 0.01\%$ (IS)

CML社 #198-#22

Data cut-off: 20 Aug 2010

Cumulative incidence of CMR^{4.5}*



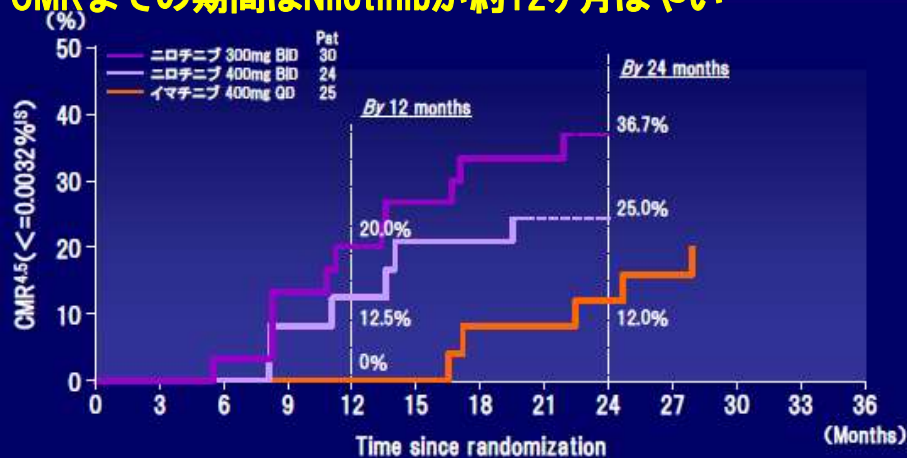
* Equivalent to BCR-ABL transcript levels of $\leq 0.0032\%$ (IS)

CML社 #198-#23

Data cut-off: 20 Aug 2010

累積CMR^{4.5}率*

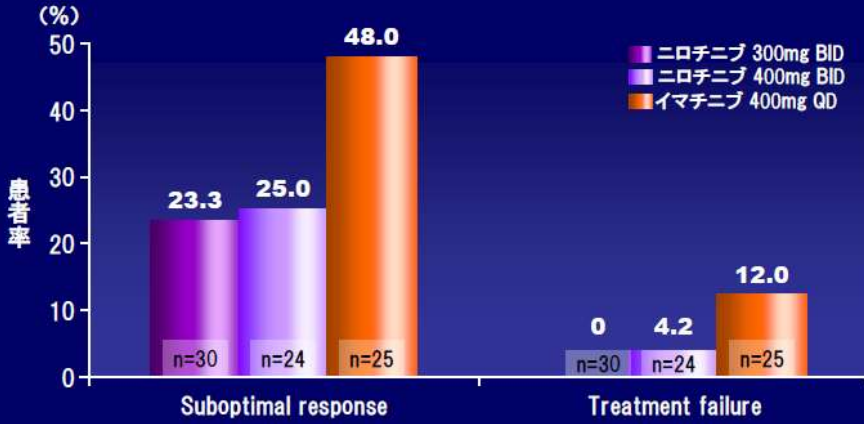
CMRまでの期間はNilotinibが約12ヶ月はやい



* ITT 集団

| | | ニロチニブ300mg BID | ニロチニブ400mg BID | イマチニブ400mg QD |
|--|------------|----------------|----------------|---------------|
| CMR ^{4.5} ($\leq 0.0032\%$) | n | 11 | 6 | 5 |
| 達成までの期間 | Median (月) | 11.3 | 12.4 | 22.4 |

18か月までのSuboptimal response および Treatment failure*



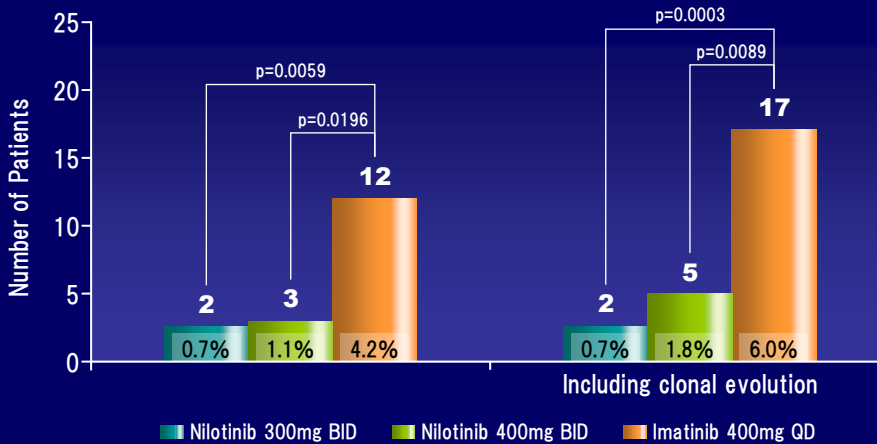
* ITT 集団

Suboptimal response: <CHR (3か月時); <PCyR (6か月時); <CCyR (12か月時); <MMR (18か月時)

Treatment failure: CyRなし (6か月時); <PCyR (12か月時); <CCyR (18か月時); 時期を問わずCHRの消失、PCyRの消失、CCyRの消失、WBCの増加、移行期/急性期への進行

suboptimal responseとtreatment failureの両方の基準を満たす症例はtreatment failureとして集計

Progression to AP/BC

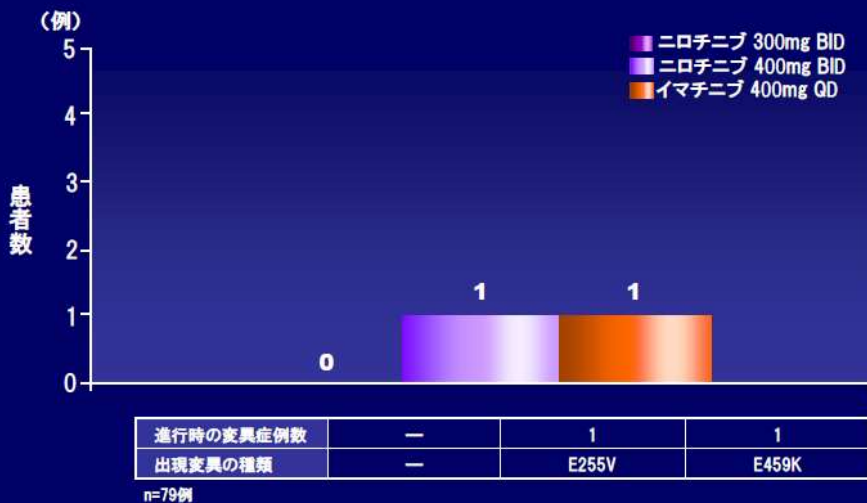


- Progression events after discontinuation of treatment occurred in an additional 7, 2, and 6 patients (excluding clonal evolution) in nilotinib 300mg BID, nilotinib 400mg BID, and imatinib arms, respectively; progression within 60 days of discontinuation occurred in 1, 1, and 2 of these patients across respective arms

CML社 #220-#26

Data cut-off: 20 Aug 2010

移行期又は急性期への進行



Grade 3/4 myelosuppression and biochemical abnormalities by age

| | Nilotinib 300mg BID | | Nilotinib 400mg BID | | Imatinib 400mg QD | |
|---------------------------------------|---------------------|-------------|---------------------|-------------|-------------------|-------------|
| | <65y (n=244) | ≥65y (n=35) | <65y (n=252) | ≥65y (n=25) | <65y (n=244) | ≥65y (n=36) |
| Hematologic, % | | | | | | |
| Anemia | 4 | 3 | 4 | 0 | 5 | 8 |
| Neutropenia | 14 | 0 | 12 | 0 | 22 | 17 |
| Thrombocytopenia | 12 | 0 | 13 | 4 | 9 | 6 |
| Selected biochemical abnormalities, % | | | | | | |
| Lipase ↑ | 7 | 11 | 7 | 16 | 3 | 6 |
| ALT ↑ | 5 | 0 | 10 | 8 | 2 | 3 |
| Total bilirubin ↑ | 4 | 0 | 8 | 12 | <1 | 0 |
| Glucose ↑ | 4 | 23 | 4 | 16 | 0 | 0 |

CML社 #198-#28

主な副作用

| | All Grade | | | Grade 3/4 | | |
|-----------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| | ニロチニブ 300mg BID n=29 | ニロチニブ 400mg BID n=22 | イマチニブ 400mg QD n=24 | ニロチニブ 300mg BID n=29 | ニロチニブ 400mg BID n=22 | イマチニブ 400mg QD n=24 |
| 貧血 | 2 (6.9) | 0 | 5 (20.8) | 0 | 0 | 2 (8.3) |
| 血小板減少症 | 5 (17.2) | 1 (4.5) | 5 (20.8) | 4 (13.8) | 0 | 3 (12.5) |
| 好中球減少症 | 3 (10.3) | 1 (4.5) | 4 (16.7) | 3 (10.3) | 0 | 4 (16.7) |
| 発疹 | 12 (41.4) | 13 (59.1) | 7 (29.2) | 0 | 1 (4.5) | 0 |
| 頭痛 | 7 (24.1) | 6 (27.3) | 3 (12.5) | 0 | 0 | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 7 (24.1) | 7 (31.8) | 0 | 0 | 1 (4.5) | 0 |
| 高ビリルビン血症 | 6 (20.7) | 3 (13.6) | 2 (8.3) | 0 | 0 | 0 |
| ALT増加 | 5 (17.2) | 10 (45.5) | 1 (4.2) | 0 | 3 (13.6) | 0 |
| 下痢 | 2 (6.9) | 1 (4.5) | 6 (25.0) | 0 | 0 | 0 |
| 悪心 | 1 (3.4) | 8 (36.4) | 9 (37.5) | 0 | 1 (4.5) | 0 |
| 嘔吐 | 1 (3.4) | 6 (27.3) | 3 (12.5) | 0 | 1 (4.5) | 0 |
| 顔面浮腫 | 0 | 1 (4.5) | 10 (41.7) | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性浮腫 | 0 | 1 (4.5) | 8 (33.3) | 0 | 0 | 0 |
| 眼瞼浮腫 | 0 | 1 (4.5) | 5 (20.8) | 0 | 0 | 0 |
| 結膜出血 | 0 | 0 | 5 (20.8) | 0 | 0 | 0 |

非血液毒性に関しては、いずれかの群で20%以上の事象を記載

QT延長

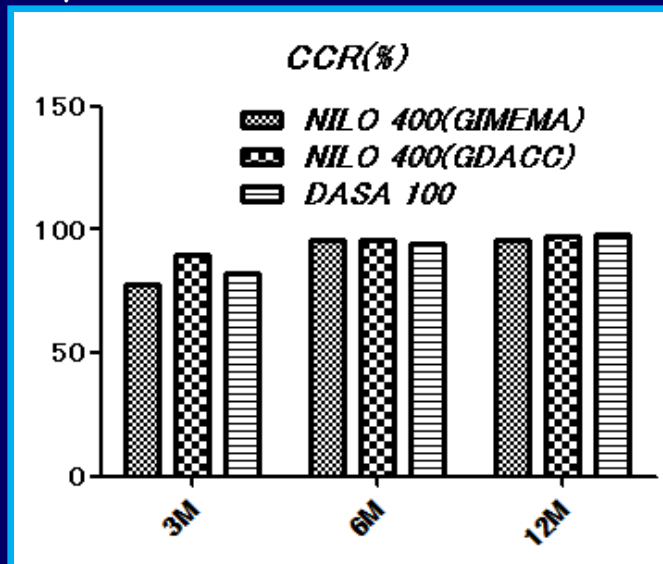
| QTcF値 | ニロチニブ 300mg BID n=29 | ニロチニブ 400mg BID n=22 | イマチニブ 400mg QD n=24 |
|------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| 絶対値 | | | |
| >450 msec | 3 (10.3%) | 2 (9.1%) | 0 |
| >480 msec | 0 | 0 | 0 |
| >500 msec | 0 | 0 | 0 |
| 変化量 | | | |
| >30 msec | 11 (37.9%) | 7 (31.8%) | 4 (16.7%) |
| >60 msec | 0 | 0 | 0 |

n (%)

まとめ

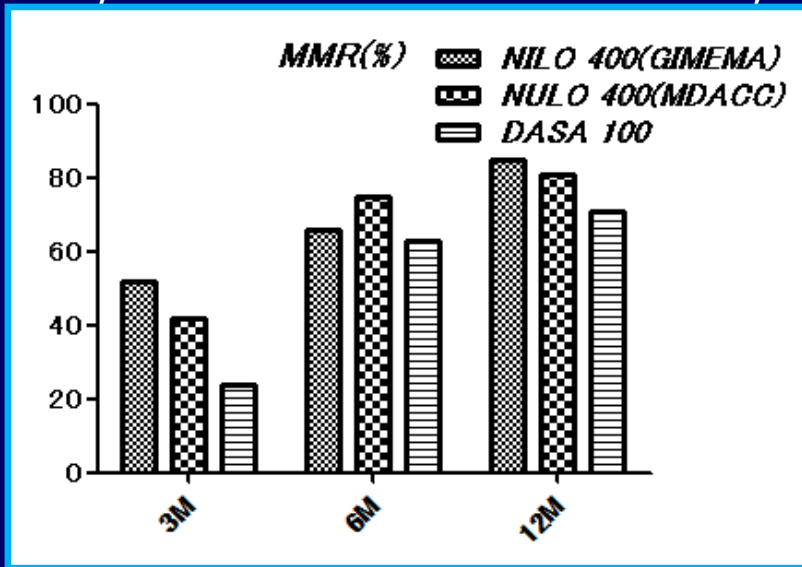
- ENESTnd日本人部分集団における24ヵ月の成績においても、ニロチニブ群においてイマチニブ群より優れた分子遺伝学的効果が得られた。
- CMR^{4,5}達成までの期間は、イマチニブ群に比べニロチニブ群では約12ヵ月間短く、ニロチニブ群でより深い効果が速やかに得られていた。
- 12ヵ月以降の観察において、ニロチニブ投与に伴う安全性上の新たな懸念は認められなかった。
- 本解析結果から、24ヵ月間の観察においてもニロチニブの日本人慢性期CMLに対する初回治療の有用性が示唆された。

Efficacy of 2nd-TKI in Phase 2 frontline study



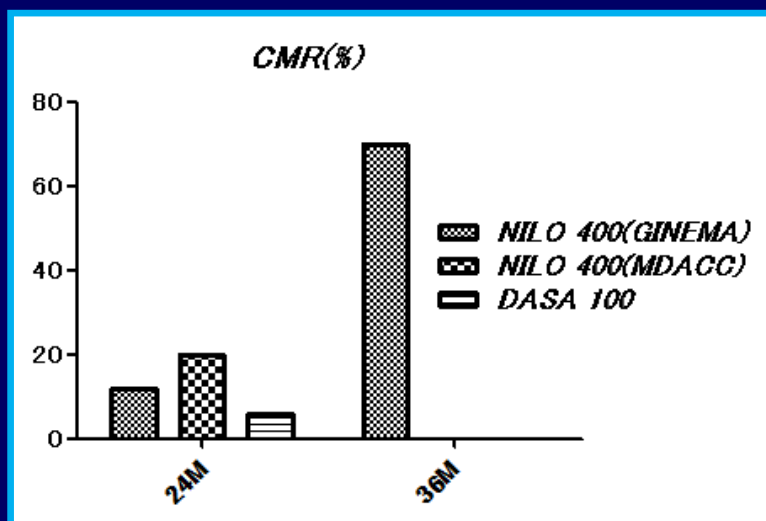
Kantarjian HM, et al. Clin Cancer Res. 2011 Feb 9

Efficacy of 2nd-TKI in Phase 2 frontline study



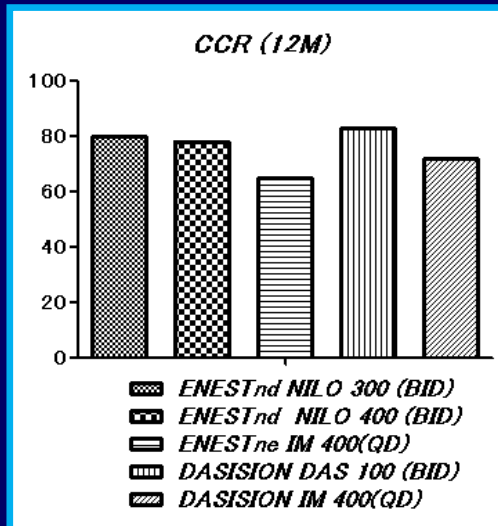
Kantarjian HM, et al. Clin Cancer Res. 2011 Feb 9

Efficacy of 2nd-TKI in Phase 2 frontline study



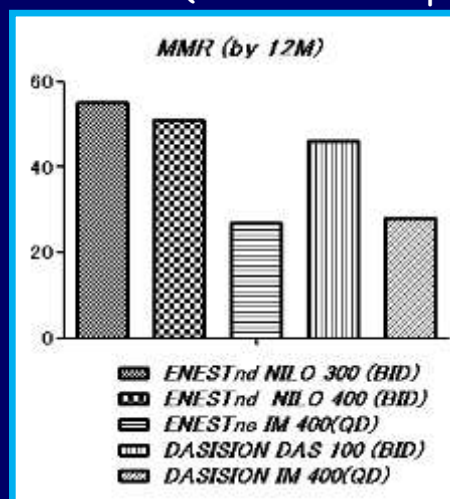
Kantarjian HM, et al. Clin Cancer Res. 2011 Feb 9

Efficacy of 2nd-TKI in Phase 3 ENESTnd and DASISION Trial (12M follow up data)



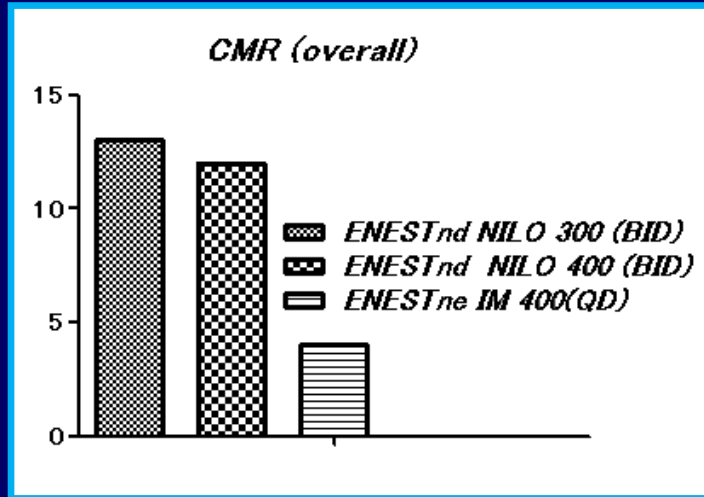
Kantarjian HM, et al. Clin Cancer Res. 2011 Feb 9

Efficacy of 2nd-TKI in Phase 3 ENESTnd and DASISION Trial (12M follow up data)



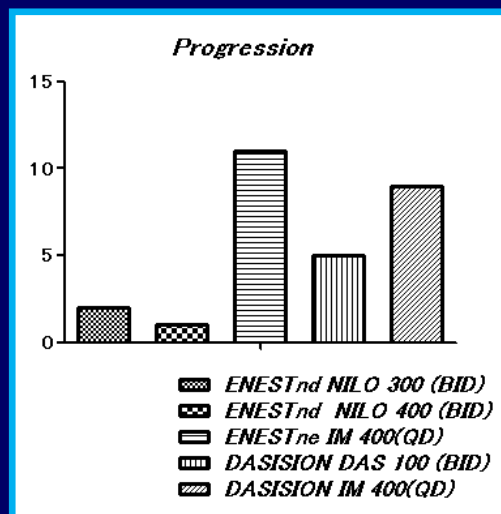
Kantarjian HM, et al. Clin Cancer Res. 2011 Feb 9

Efficacy of 2nd-TKI in Phase 3 ENESTnd and DASISION Trial (12M follow up data)



Kantarjian HM, et al. Clin Cancer Res. 2011 Feb 9

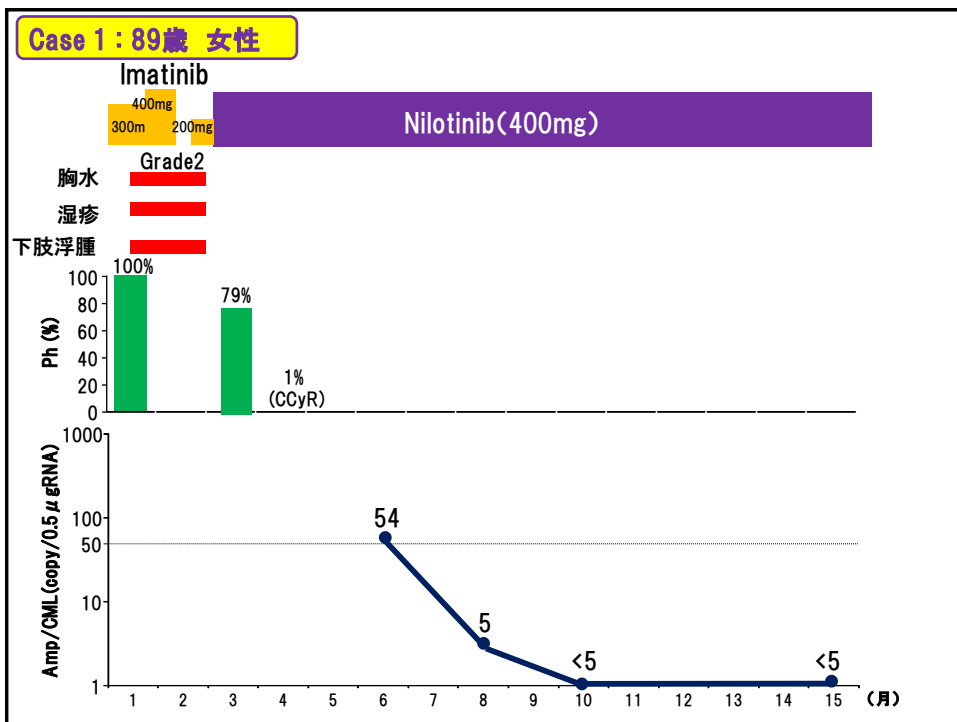
Efficacy of 2nd-TKI in Phase 3 ENESTnd and DASISION Trial (12M follow up data)



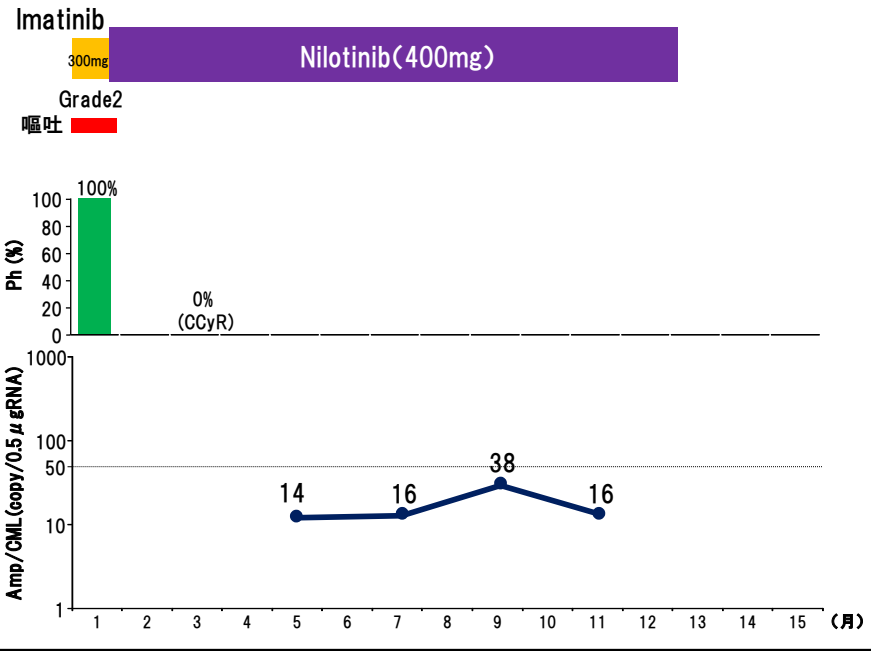
Kantarjian HM, et al. Clin Cancer Res. 2011 Feb 9

本日の予定

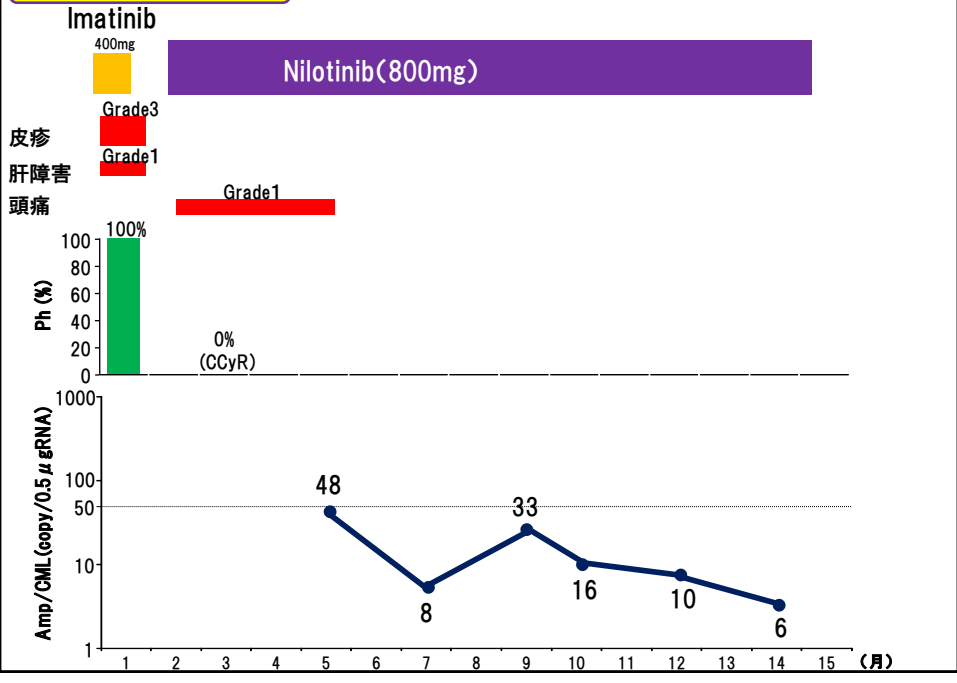
- ENESTnd (24ヶ月)
- グリベック早期からのタシグナへの切替
- MMRからCMRを目指した切替
- Stop Imatinib
- 白血病幹細胞の根絶に向けて

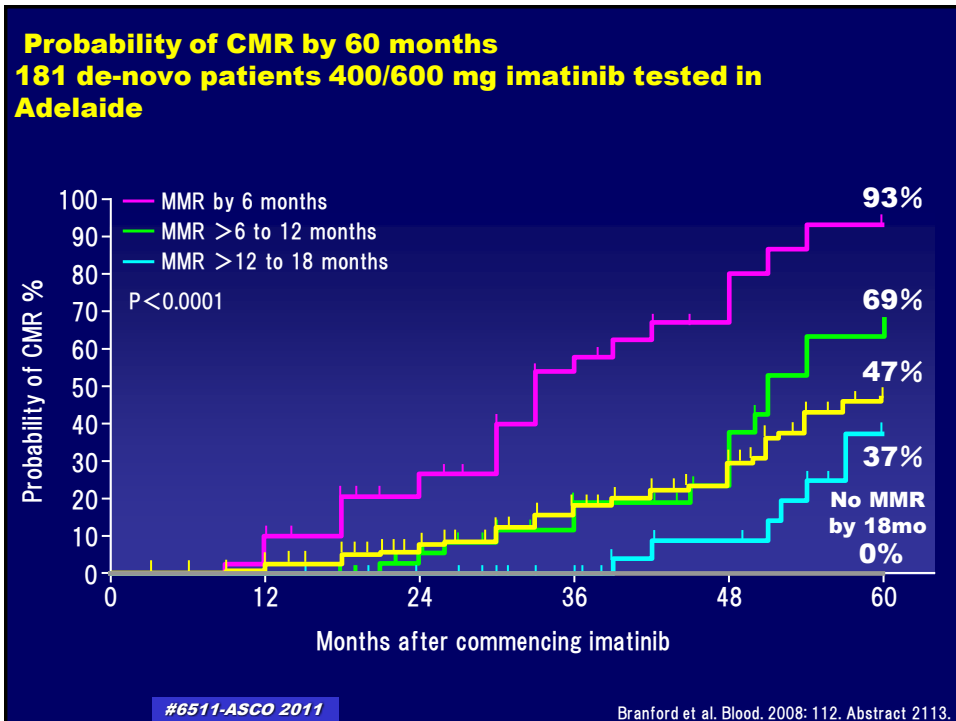
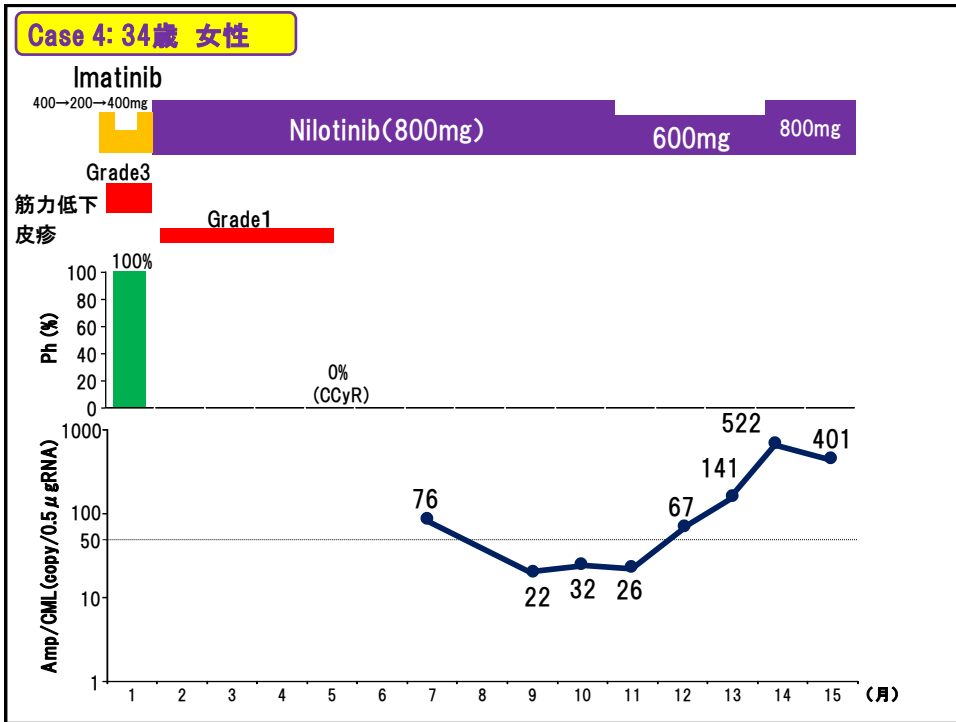


Case 2 : 55歳 女性

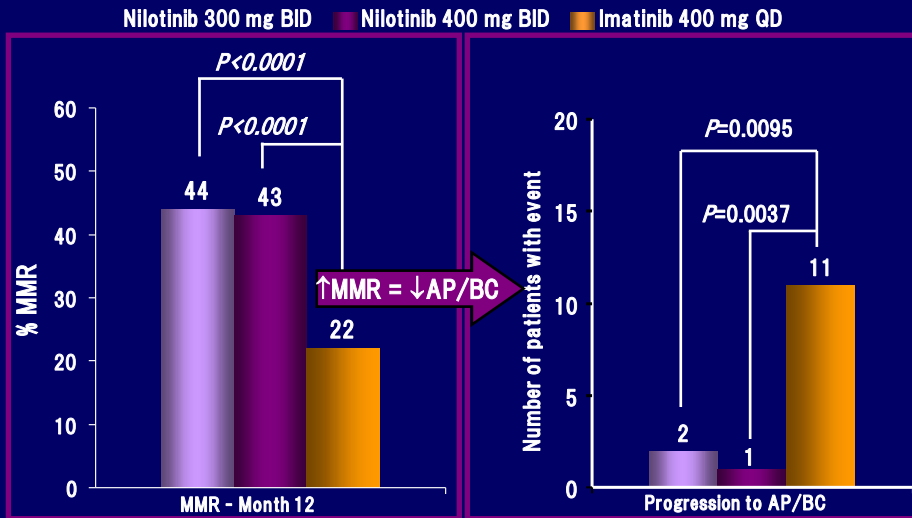


Case 3: 31歳 男性





Nilotinib投与による早期MMR達成は病期進行リスクを低減



● MMR達成例のうち、AP/BCへ進行した症例はいなかった。

Saglio G, et al. ASH 2009. Abs # LBA-1 (oral).

本日の予定

- ENESTnd (24ヶ月)
- グリベック早期からのタシグナへの切替
- MMRからCMRを目指した切替
- Stop Imatinib
- 白血病幹細胞の根絶に向けて

Case 1 : 22歳 女性

2010年3月左季肋部痛で来院

検査所見 WBC 282000/ μ l (Baso 3.3%、Blasts 2.0%、Promyelo 2.0%、Myelo+Metamyelo 39.4%)、Hb 9.9g/dl MCV 88.9 Reti 42%

PLT $51.1 \times 10^9/L$

Sokal score 1.03 (Int)

CML診断時期 2010年4月

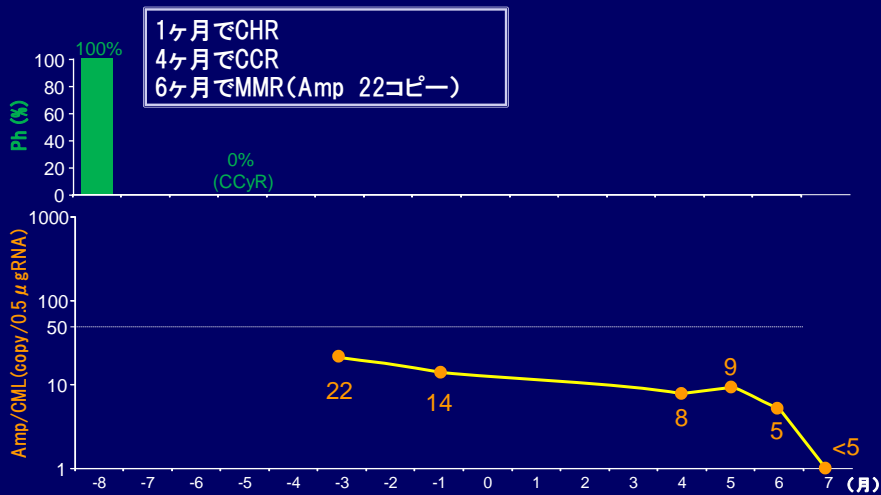
治療開始時期 2010年4月

Case 1 : 22歳 女性

Imatinib (400mg)

Nilotinib (600mg)

Grade 2
下痢



Case 1のまとめ

- 本症例はImatinib治療により6ヶ月でMMRを達成していたが年齢が若いこともあり、より深い寛解を得るためNilotinibに切り替えた。
- Nilotinibへの切り替え後、7ヶ月でAmp-CMLのコピー数5未満（検出限界以下）を達成した。
- Imatinib治療時に生じていた軽微な下痢はNilotinibへの切り替えにより消失した。

Case 2：61歳 女性

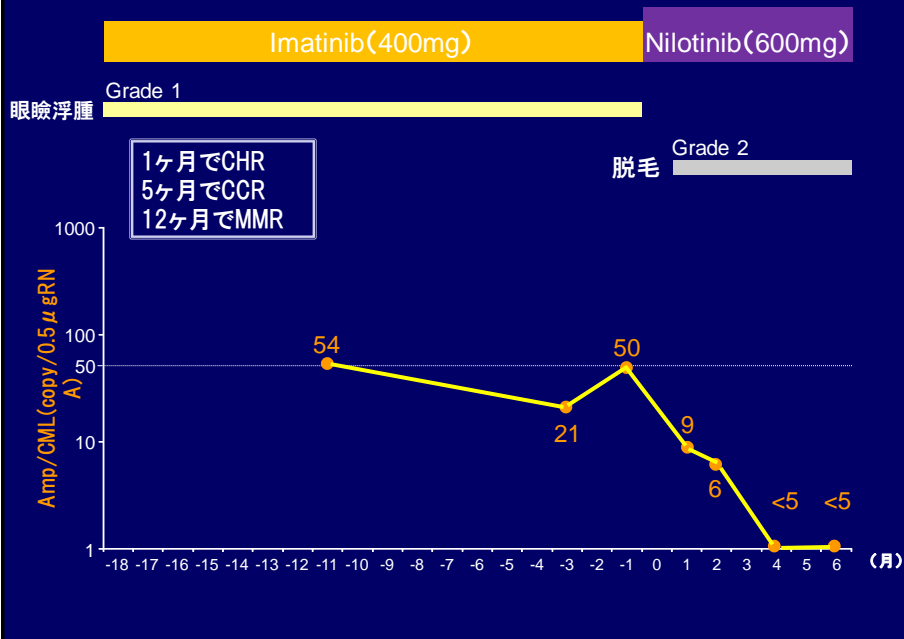
2009年5月、微熱、全身倦怠感で受診。

検査所見 WBC 197000/ μ l (Baso 2.7%、Blasts 2.0%、Promyelo 3.7%、Myelo+Metamyelo 27.3%)、
Hb 9.4 g/dl、 **MCV** 84.0、 **Reti** 27%
PLT 73.3 $\times 10^9$ /L
Sokal score 1.43 (High)

CML診断時期 2009年5月

治療開始時期 2009年5月

Case 2 : 61歳 女性

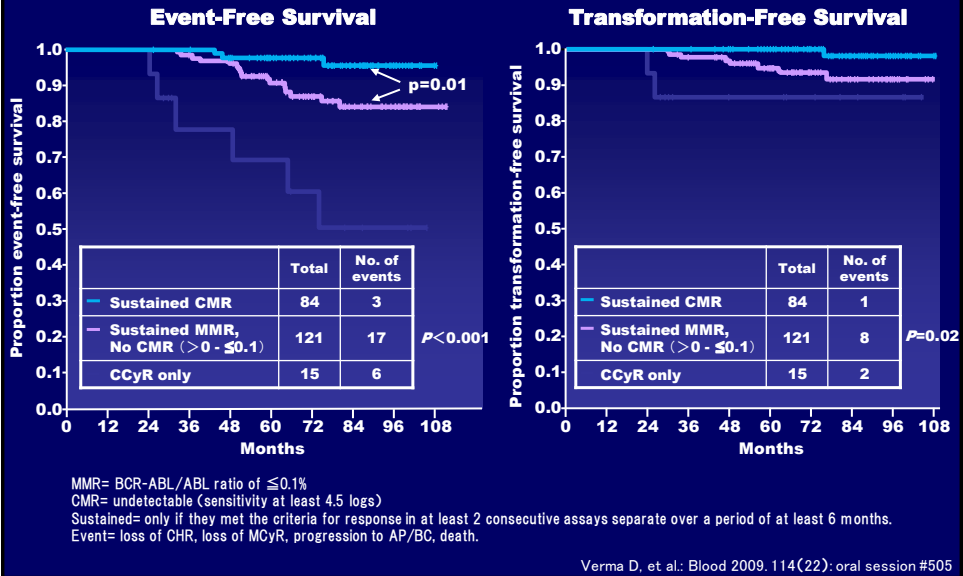


Case 2のまとめ

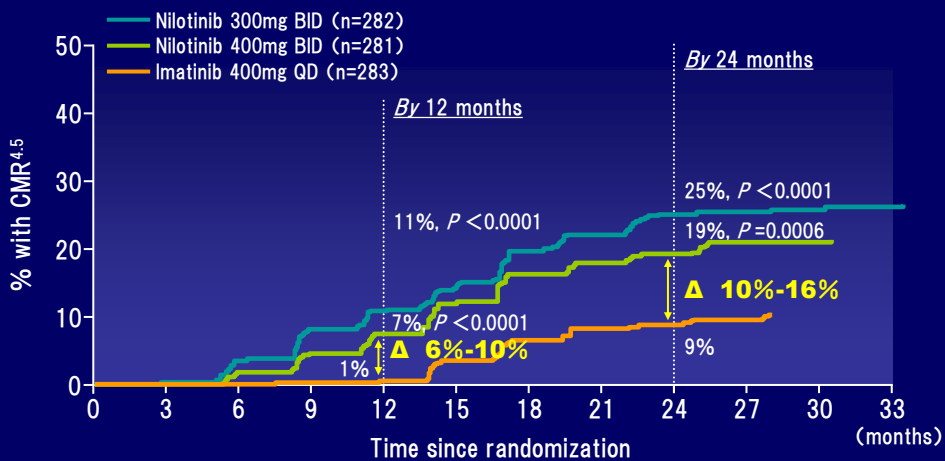
- 本症例はImatinib治療18ヶ月時点でsuboptimal responseと考えられたため、International ScaleのRQ-PCR測定を行い、MMRを確認した症例である。
- Nilotinibに切り替え後4ヶ月で、Amp-CMLのコピー数5未満(検出限界以下)を達成した。
- Imatinib治療時に生じていた軽度の眼瞼浮腫はNilotinibへの切り替えにより改善されたが脱毛を生じた。しかし、本症例は切り替えにより患者よりQOLの向上が確認された。

MDACC*のイマチニブ臨床試験 Sustained CMRの有無とEFSおよびTFS

* M.D. Anderson Cancer Center



Cumulative incidence of CMR^{4.5}*

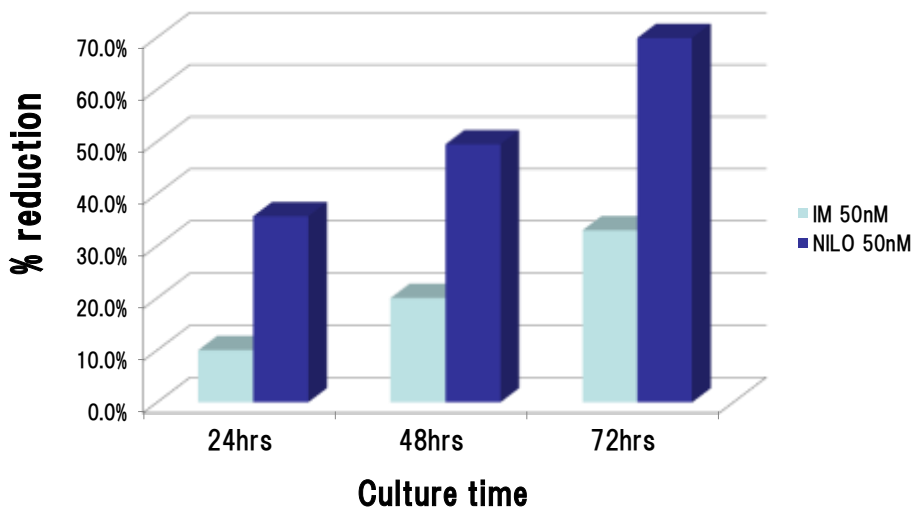


* Equivalent to BCR-ABL transcript levels of ≤0.0032% (IS)

#6511-ASCO 2011

Data cut-off: 20 Aug 2010

Growth inhibition of SU-Ph2 by TKI



本日の予定

- ENESTnd (24ヶ月)
- グリベック早期からのタシグナへの切替
- MMRからCMRを目指した切替
- **Stop Imatinib**
- 白血病幹細胞の根絶に向けて

対象と方法

MMR (Amp-CML 100コピー / μg 未満) が2年間
持続し同意の得られた症例 10例

中止後の経過観察
Amp-CML (毎月施行)

グリベック投与量

| | | | |
|-------|----|------|------|
| 400mg | 8名 | 男性4名 | 女性4名 |
| 300mg | 2名 | 女性2名 | |
| 200mg | 1名 | 女性1名 | |

症例背景

年齢 37歳-79歳 (中央値63歳)

性別 男性4例、女性6例)

病期 慢性期 10例

IFN治療歴 2例

結果

10例中3例にmolecular relapseを認めた。

40歳 女性 中止後3カ月目

62歳 男性 中止後3カ月目

37歳 女性 中止後2カ月目

| | 年齢 | 性別 | IM投与量 | Sokal Risk | 観察期間 | 結果 |
|-----|-----|----|------------|------------|------|-----|
| 1. | 54歳 | 女性 | 400mg | L | 27か月 | MMR |
| 2. | 71歳 | 女性 | 300mg | I | 27か月 | MMR |
| 3. | 63歳 | 女性 | 400mg(IFN) | L | 28か月 | MMR |
| 4. | 79歳 | 男性 | 400mg | I | 29か月 | MMR |
| 5. | 79歳 | 男性 | 400mg | I | 20か月 | MMR |
| 6. | 57歳 | 女性 | 400mg | L | 20か月 | MMR |
| 7. | 40歳 | 女性 | 300mg(IFN) | L | 3か月 | 再発 |
| 8. | 58歳 | 男性 | 400mg | I | 13か月 | MMR |
| 9. | 62歳 | 男性 | 400mg | L | 3か月 | 再発 |
| 10. | 37歳 | 女性 | 300mg | L | 2か月 | 再発 |

平成23年10月時点

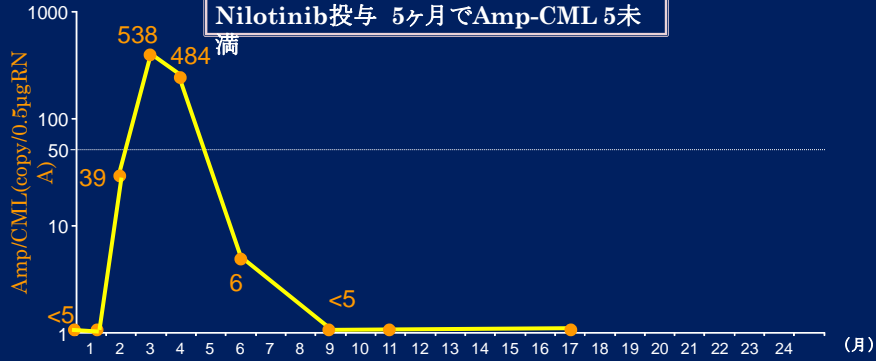
62歳 男性

Imatinib中止

Nilotinib (800mg)

有害事象: 浮腫、倦怠感

Imatinib治療期間: 4年3か月
Imatinib中止: 2010年5月
再発までの期間: 3ヶ月
Nilotinib投与 5ヶ月でAmp-CML 5未



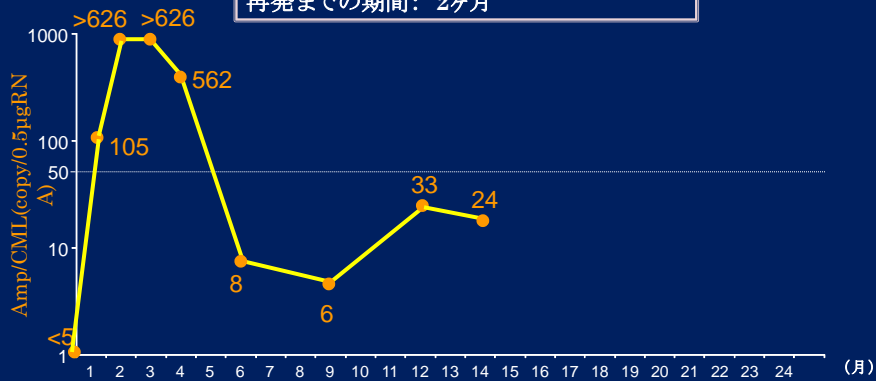
37歳 女性

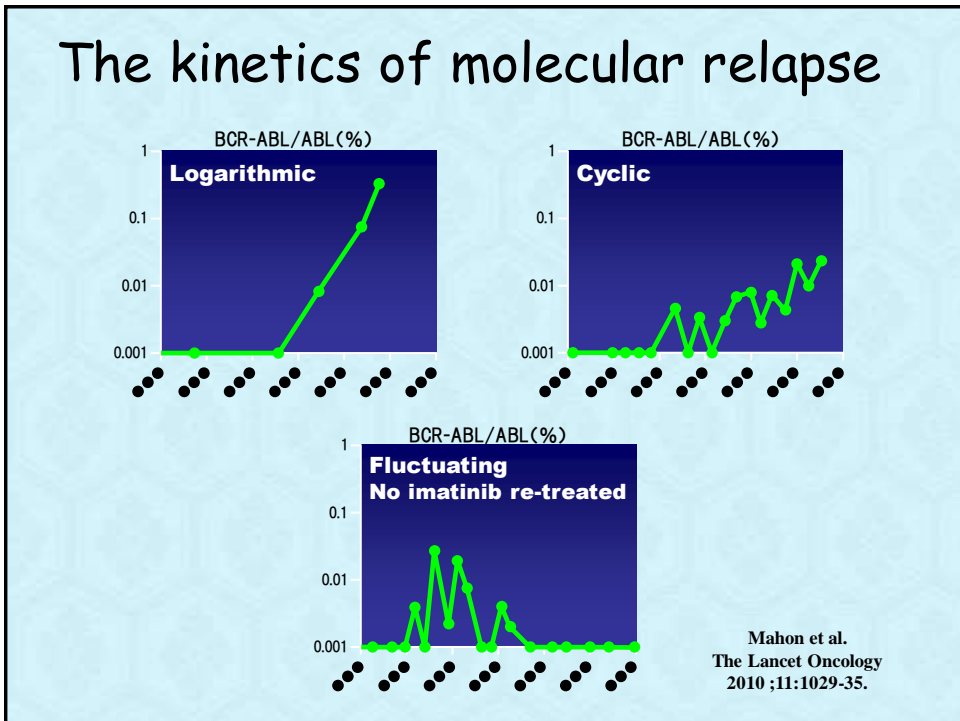
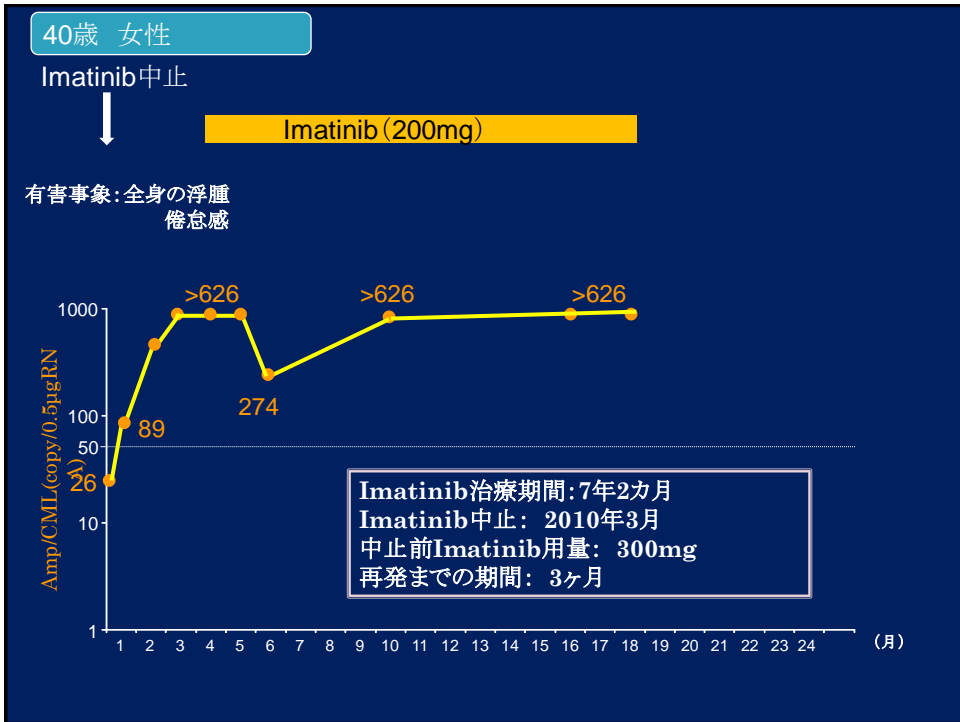
Imatinib中止

Nilotinib (400mg)

有害事象: 倦怠感

Imatinib治療期間: 5年1か月
Imatinib中止: 2010年7月
再発までの期間: 2ヶ月

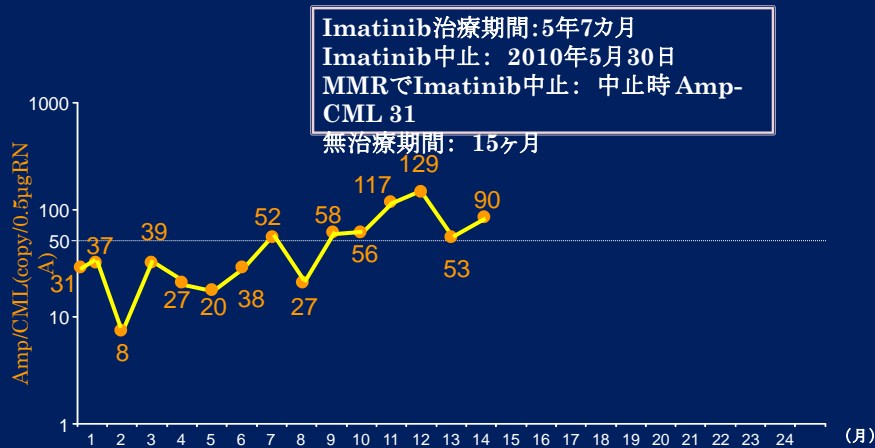




58歳 男性

Imatinib中止

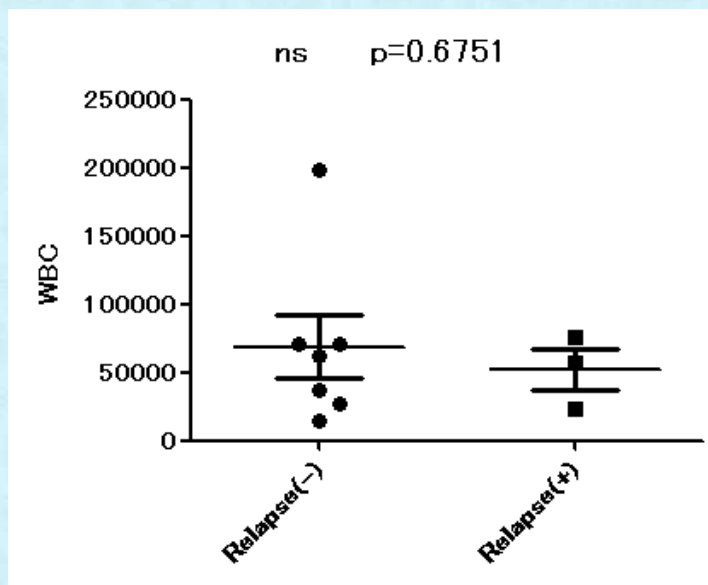
有害事象: 倦怠感



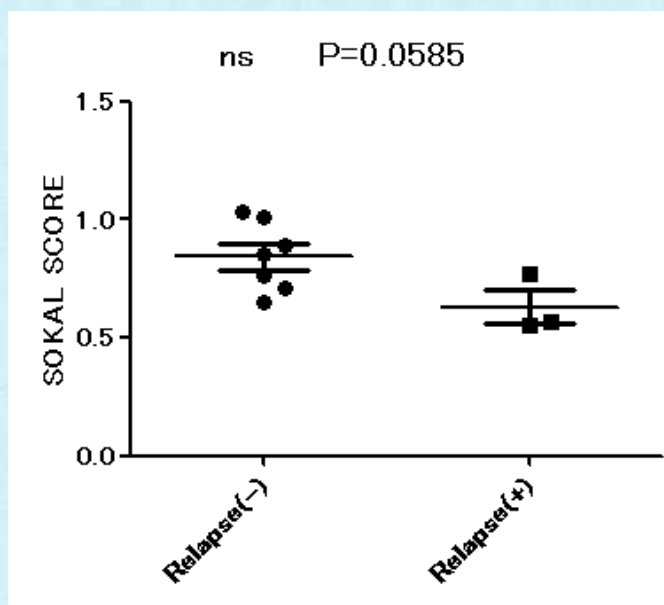
調査項目

1. 初診時のWBC
2. 初診時のSokal Score
3. CHR達成までの期間
4. CCR達成までの期間
5. MMR達成までの期間
6. IMの血中濃度との関係
7. 年齢

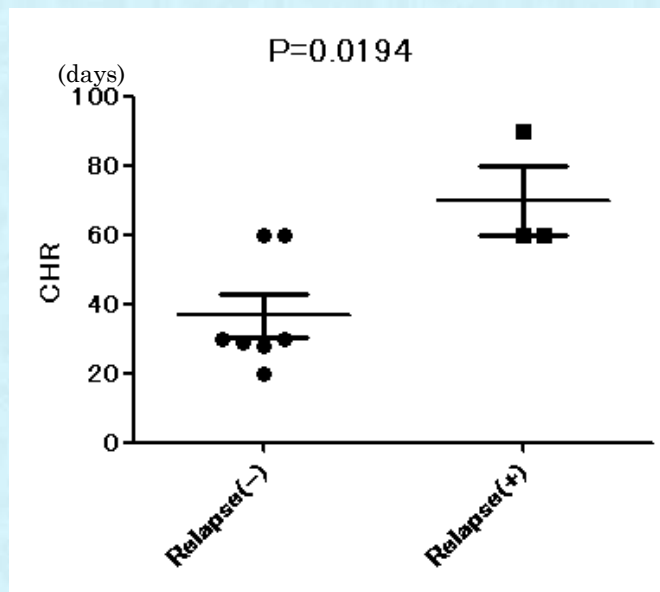
初診時のWBCとの関係



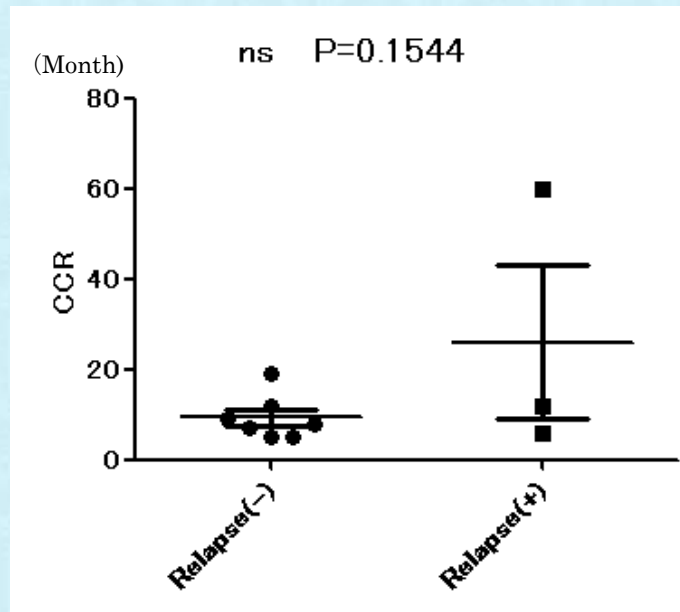
初診時のSokal Scoreとの関係



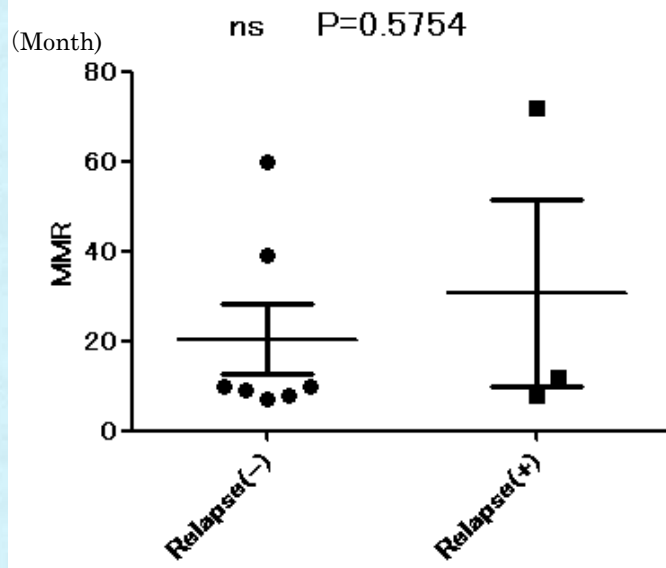
CHR達成までの期間との関係



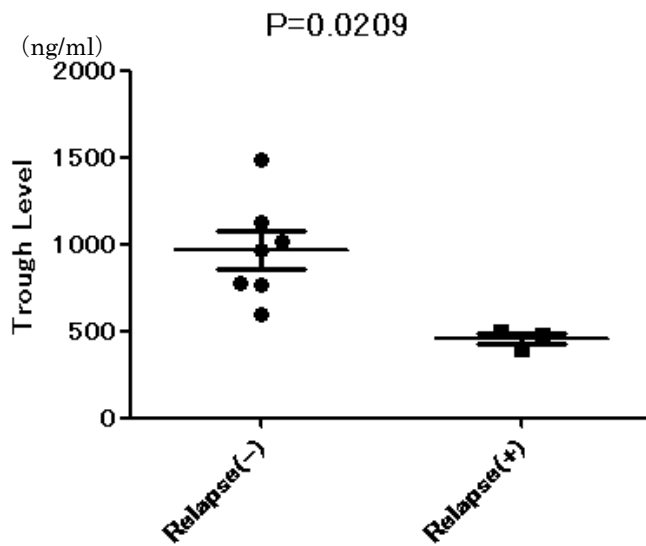
CCR達成までの期間との関係



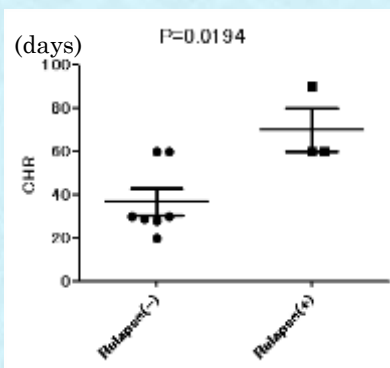
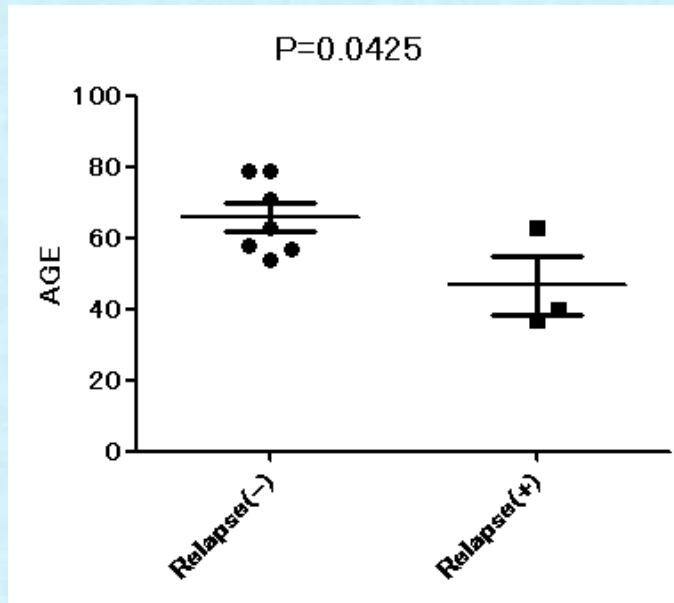
MMR達成までの期間との関係



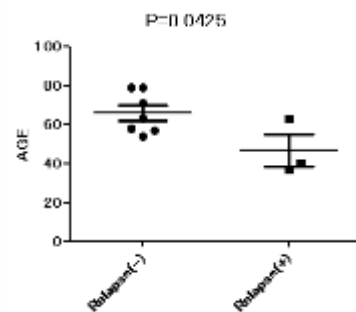
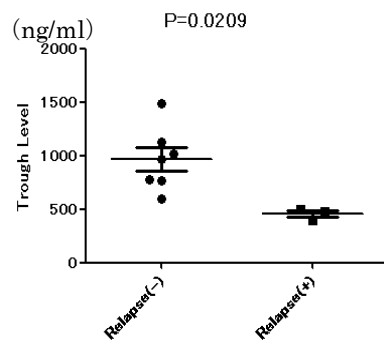
Imatinibの血中濃度(trough)との関係



年齢との関係



1. CHR達成までの期間
2. IMの血中濃度
3. 年齢



結果と考察

1. 2年間MMRを持続したCP症例10症例を対象にIMを中止した。
2. 10症例中3症例に中止後3カ月以内にmolecular relapseを認めた。
3. 再発した症例とMMRを持続する症例との間にCHR到達までの期間、IMのトラフ値、年齢の評価項目に差が認められた。
4. Molecular relapseした症例に対して2nd TKIを投与し、6か月以内にMMRに再導入することができた。
5. 今後はstop 2nd TKIの試みがなされ、その再発率および治癒率が検討される予定である。

本日の予定

- ENESTnd (24ヶ月)
- MMRからCMRを目指した切替
- グリベック早期からのタシグナへの切替
- Stop Imatinib
- 白血病幹細胞の根絶に向けて

数理モデル

Dynamics of chronic myeloid leukaemia

Franziska Michor¹, Timothy P. Hughes², Yoh Iwasa³, Susan Branford², Neil P. Shah⁴, Charles L. Sawyers^{4,5} & Martin A. Nowak¹

Figure 1 Imatinib leads to a biphasic decline of leukaemic cells.

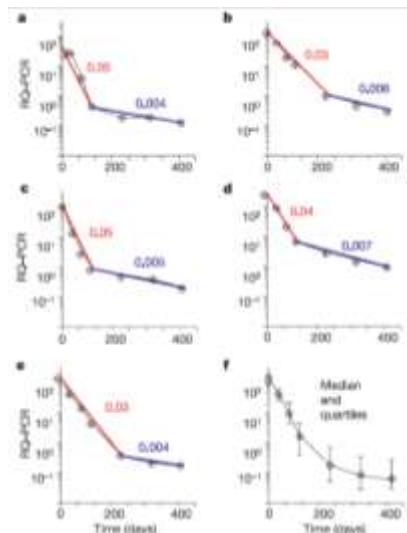
a–e, The levels of BCR-ABL transcripts in the blood of five patients are shown during 12 months of therapy starting at day 0.

In these patients, the first slope ranges from 0.03 to 0.05 per day and the second slope from 0.004 to 0.007 per day.

The first slope represents the death rate of leukaemic differentiated cells and

the second slope the death rate of leukaemic progenitors during imatinib therapy.

Panel f shows the median with quartiles taken over all patients who do not have a rise in the leukaemic cell burden during the first 12 months of therapy. The circle represents the 50 percentile, and the bars the 25 and 75 percentiles.



Bcr-Abl Kinetics Suggest Self-Renewing Leukemic Cells are Reduced During Imatinib Treatment

A Stein, T Kalebic, D Bottino

Background: IRIS

- The International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS) is a phase 3, randomized, multicenter trial which demonstrated the superior safety and efficacy of imatinib over interferon- α plus cytarabine for patients with Philadelphia positive (Ph+) chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP)¹
- Patients randomized to imatinib achieved the following response rates at 8 years follow-up:²
 - Complete cytogenetic response, 83%
 - Overall survival, 85%
 - Event-free survival, 81%
 - Freedom from progression to accelerated phase/blast crisis, 92%
- Long-term follow-up from IRIS show high, durable rates of hematologic, cytogenetic and molecular response with a proven survival benefit supported by more than 8 years of clinical follow up

1. O'Brien et al. *N Eng J Med*. 2003; 348:994-1004.

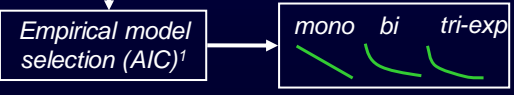
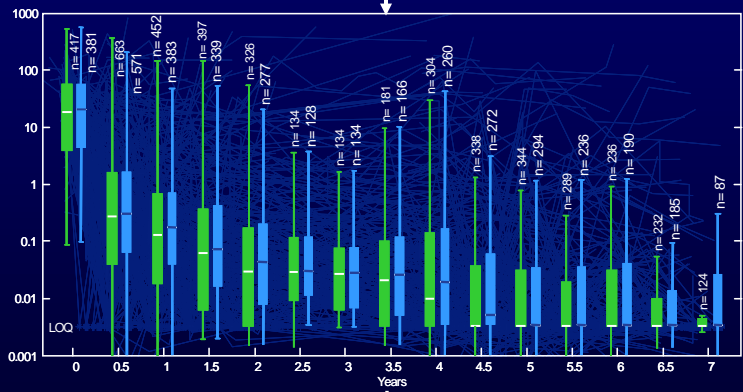
2. Deininger et al. *Blood*. 2009; Volume 114, Abstract 1126.

Methods

1106 patients in IRIS (7-year follow up)

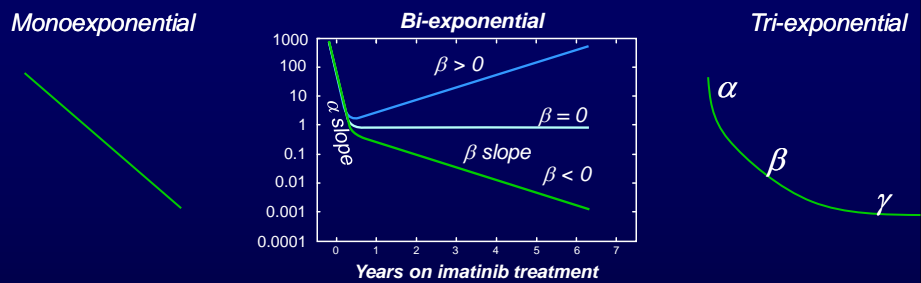
553 patients randomized to imatinib

327 patients with ≥ 4 BCR-ABL observations



AIC, Akaike Information Criterion
1. Akaike, H. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 1974;19(6):716-723.

Empirical characterization of patient PCR profiles: Multi-exponential regression & model selection

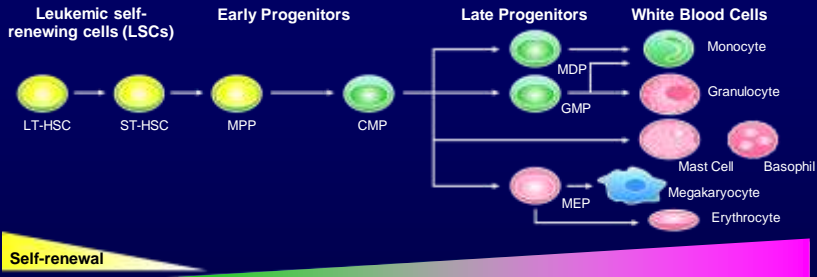


- Standard statistical methods (Akaike Information Criterion [AIC]) used to find simplest multi-exponential function that explained the data
- Tri-exponential was rejected for all but 4 patients via AIC, suggesting β -decline continues to decline below detection threshold
- Bi-exponential function: $Ae^{\alpha t} + Be^{\beta t}$, $\alpha < \beta$, t = time in years
 - $\alpha < 0$ represents the initial slope of BCR-ABL decline (up to ~6 months)
 - β represents the longer slope (~ 6 months and beyond)

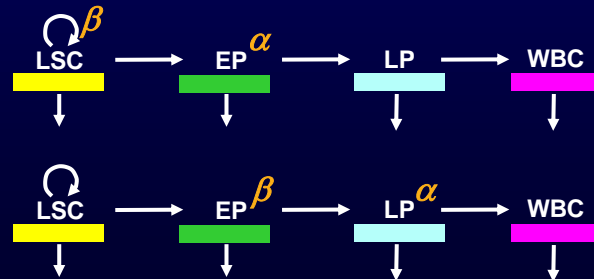
1. Akaike, H. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 1974;19(6):716-723.

What drives the α and β slopes?

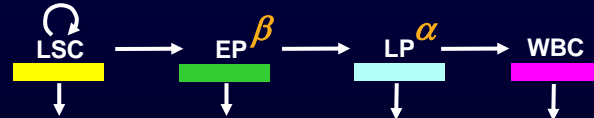
Two hypotheses with distinct implications for LSCs



1: EP-LSC Hypothesis
 α ~ decline of EPs
 β ~ decline of LSCs

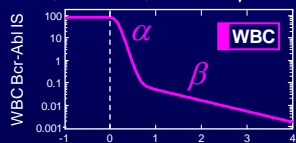
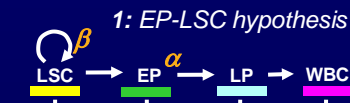


2: LP-EP Hypothesis
 α ~ decline of LPs
 β ~ decline of EPs
 LSCs untouched

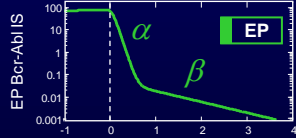


1. Bottino et al. *J Clin Oncol* 2009; 27 (15S):7056. 2. Michor et al. *Nature* 2005; 435:1267-1270.

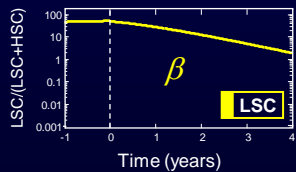
Model Simulations



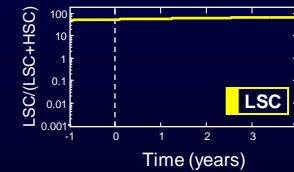
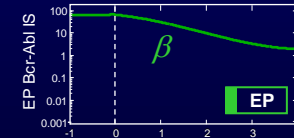
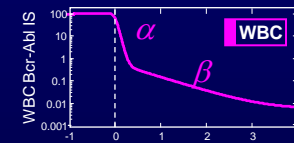
Both models can predict biphasic WBC response



Models make different predictions of EP kinetics

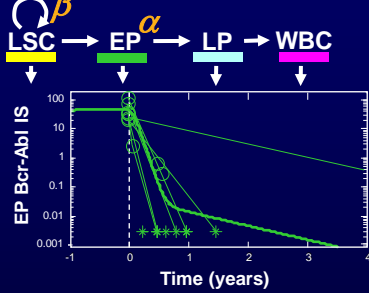


Models make different predictions of LSC kinetics

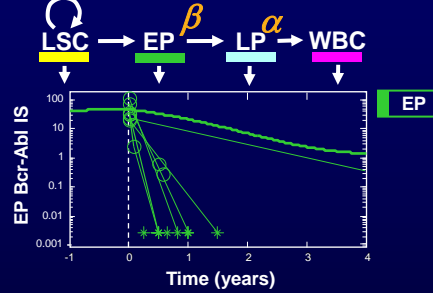


Experimental observations suggest EP decline is much faster than observed β slope

1: EP-LSC hypothesis



2: LP-EP hypothesis

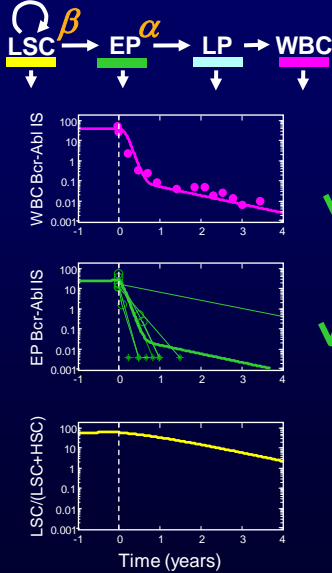


- Healthy hematopoiesis occurs within weeks^{2,3} suggesting that healthy EPs do not persist in bone marrow for years
- Long-term bone marrow transplantation dynamics have been attributed to stem cells (not EPs) in mice⁴
- Preliminary findings show leukemic EPs undetectable by PCR within 1 year¹

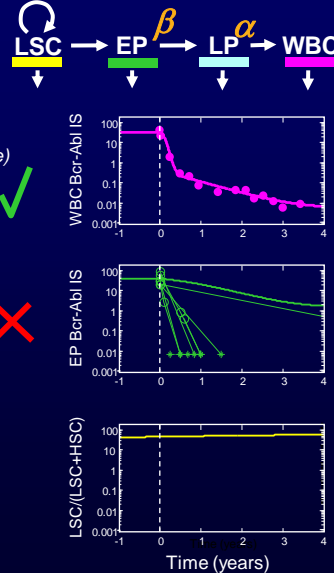
1. Abe et al. *Int. J. Hematol.* 2008;88:471-475. 2. Finch et al. *Blood* 1977;50:699-707.
3. Friberg et al. *Invest New Drugs* 2003;21:183-194. 4. Uchida et al. *Blood* 1994;83:3758-3779.

LSC reduction model is the only one that can explain both EP and WBC BCRABL kinetics

1: EP-LSC hypothesis



2: LP-EP hypothesis



BCRABL
(typical $\beta < 0$ case)

WBC

EP kinetics

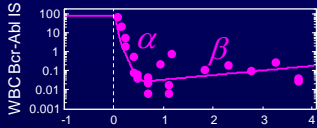
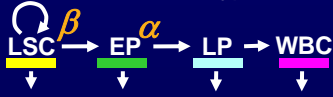
EP

Predicted LSC
kinetics

LSC

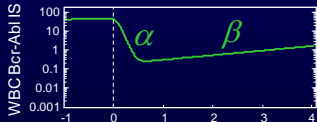
Both models predict that patients with $\beta > 0$ experience LSC increase at rate β

1: EP-LSC hypothesis



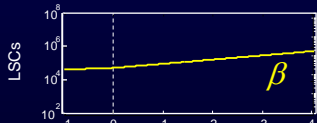
BCRABL
(typical $\beta < 0$ case)

WBC



Predicted EP
kinetics

EP

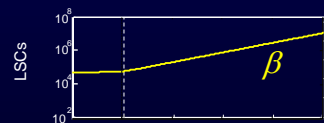
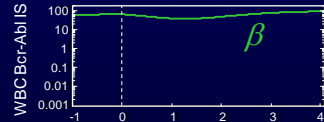
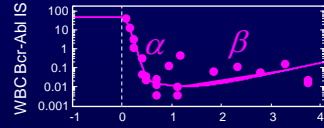
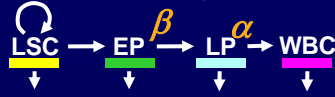


Predicted LSC
kinetics

LSC

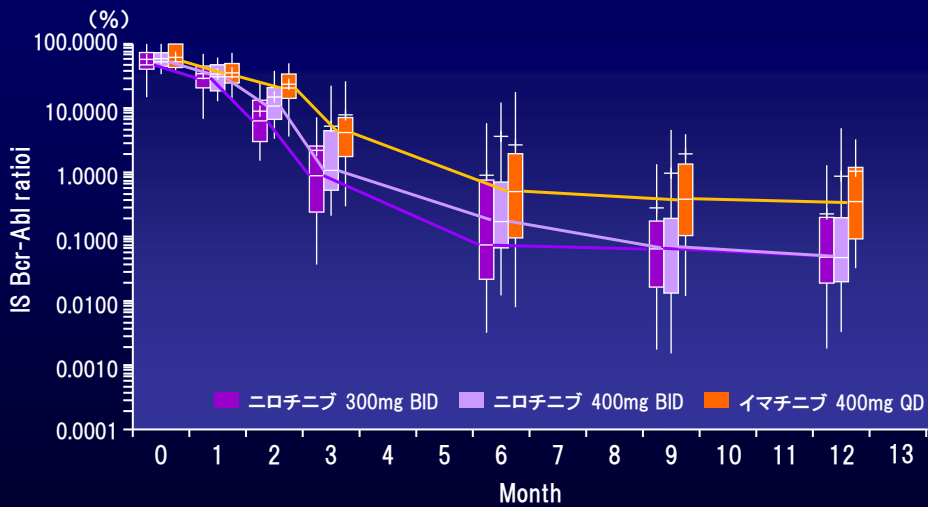
Time (years)

2: LP-EP hypothesis

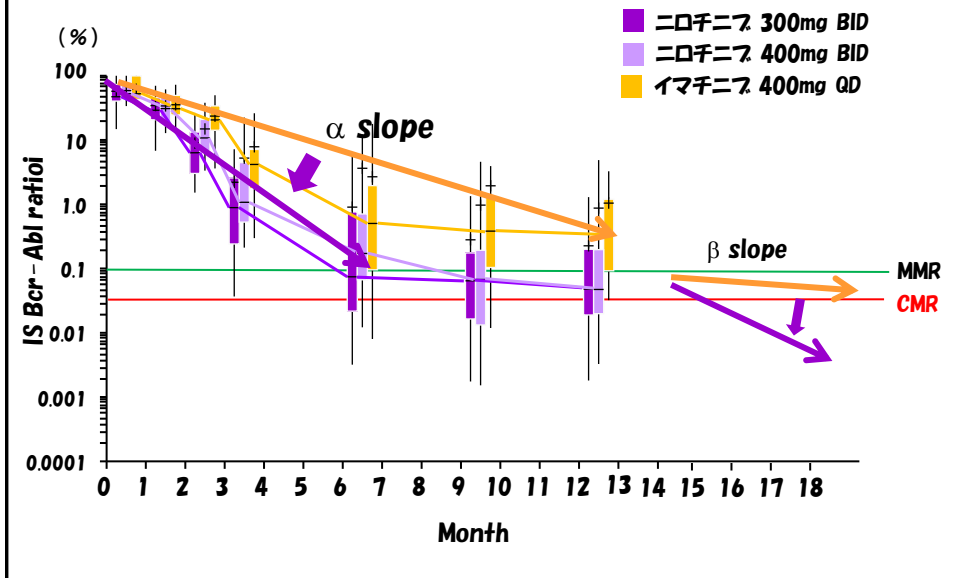


Time (years)

BCR-ABL転写量の推移



BCR-ABL転写量の推移



Conclusions

IRIS data + EP understanding + modeling suggest:

- Majority of study patients well-described by bi-exponential
 - α : initial rapid BCR-ABL ratio decline
 - β : long-term decline or increase
- β corresponds to kinetics of LSCs during IM treatment.
 - 235/327 (72%): $\beta < 0 \rightarrow$ gradual decline in LSC burden
 - 92/327 (28%): $\beta > 0 \rightarrow$ gradual increase in LSC burden
- Modeling does not distinguish among various plausible mechanisms for predicted stem cell decline ($\beta < 0$)
- Future analysis will include nilotinib patients

まとめ

- ニロチニブは、イマチニブに比べMMR達成率が高く、またMMR達成までの期間は短かった。
- MMRよりもさらに深い治療反応性についても、ニロチニブの治療効果はイマチニブより優れており、ニロチニブ治療例ではCMR (Complete molecular response)達成例が認められた。
- 初発の慢性期CML患者において、ニロチニブはイマチニブより高率かつ速やかに深い分子遺伝学的効果をもたらす。