

Nowe możliwości leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej

Dr hab. med. Grzegorz W. Basak
Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii
i Chorób Wewnętrznych
Warszawski Uniwersytet Medyczny

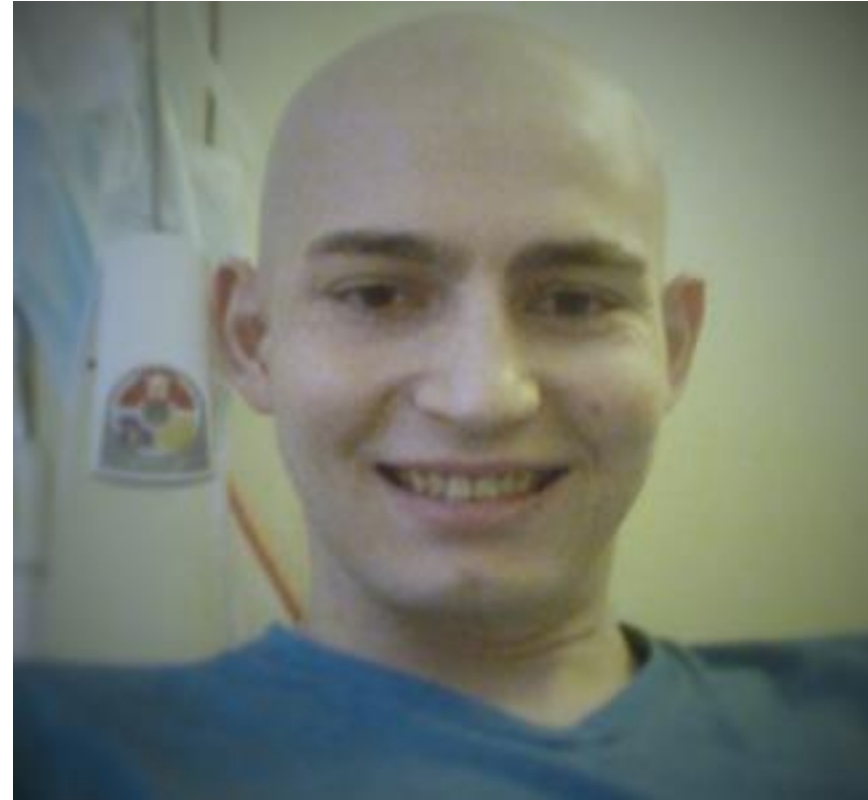
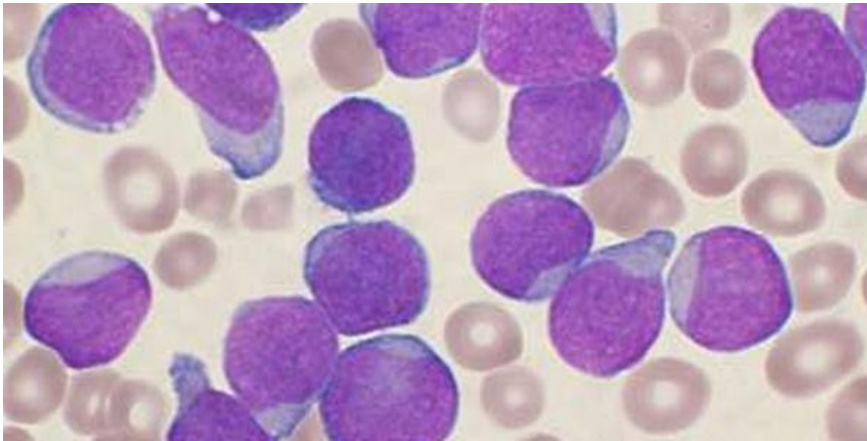
Warszawa, 17.12.15

Łukasz

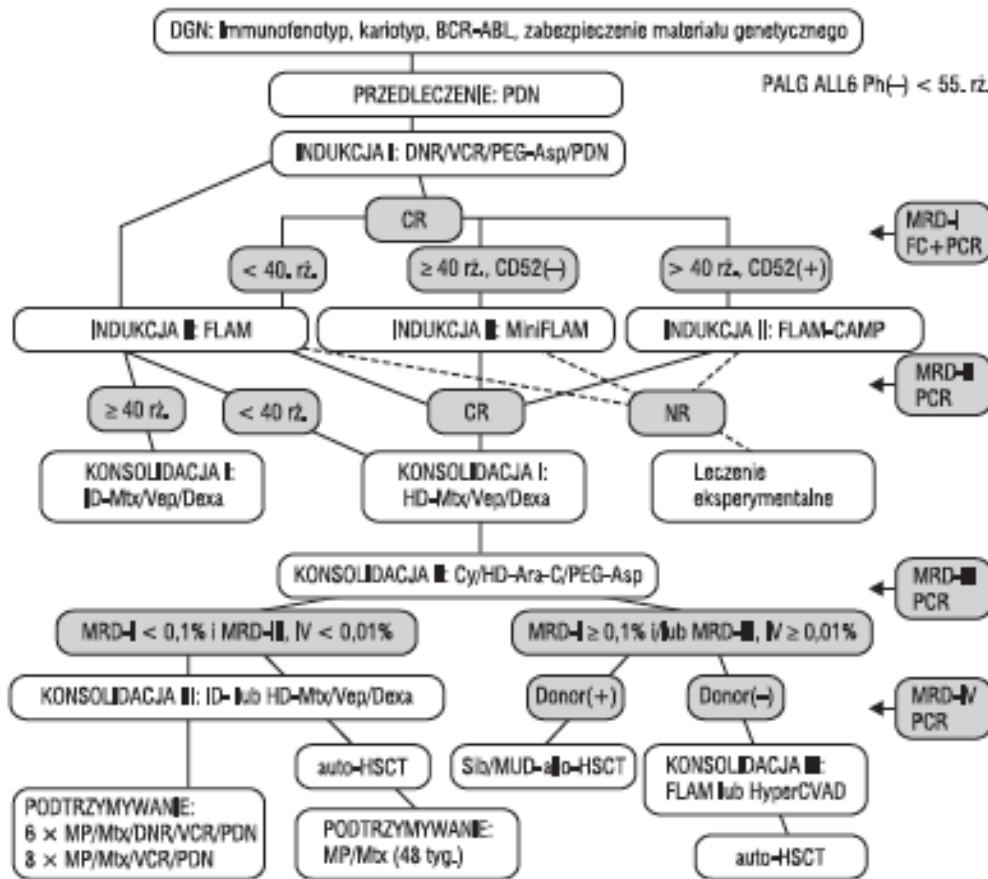


Pacjent Łukasz

Chory na ostrą białaczkę limfoblastyczną B-komórkową (Ph-)



PALG ALL6



Przedleczenie: prednizon p.o. 60 mg/m² (≥ 40. rż. 40 mg/m²) w dniach -7. do -1. (przy braku efektu cytoredukcyjnego po 3 dniach — przewać; przy spadku WBC < 1,0 g/l — przewać, lecz nie wcześniej niż po 3 dniach)

Indukcja I: prednizon p.o. 60 mg/m² (≥ 40. rż. 40 mg/m²) w dniach 1.-28.; winkystyna i.v. 2 mg w dniach 1., 8., 15., 22.; daunorubicyna i.v. 50 mg/m² (≥ 40 rż. 40 mg/m²) w dniach 1., 8., 15., 22.; PEG-Asparaginaza i.v. 1000 j.m./m² w dniu 13.

Indukcja II (FLAM): fludarabina 2 x 15 mg/m² w dniach 1., 2., 8., 9.; cytarabina i.v. 8 x 100 mg/m² w dniach 1., 2., 8., 9.; mitoksanton i.v. 10 mg/m² w dniach 3., 10.

Indukcja II (miniFLAM): fludarabina 2 x 15 mg/m² w dniach 1., 2.; cytarabina i.v. 8 x 100 mg/m² w dniach 1., 2.; mitoksanton i.v. 10 mg/m² w dniu 3.

Indukcja II (FLAM-CAMP): fludarabina 2 x 15 mg/m² w dniach 1., 2.; cytarabina i.v. 8 x 100 mg/m² w dniach 1., 2.; mitoksanton i.v. 10 mg/m² w dniu 3.; alemtuzumab i.v. 15 mg w dniu 10., 11.

Konsolidacja I: metotreksat i.v. 1500 mg/m² (wariant HD-Mtx) lub 500 mg/m² (wariant ID-Mtx) w dniach 1., 8.; deksametazon i.v. 10 mg/m² w dniach 1.-5., 8.-12.; etopozyd i.v. 100 mg/m² w dniach 1., 8.

Konsolidacja II: cyklofosfamid i.v. 1000 mg/m² w dniach 1., 18.; cytarabina i.v. 2 x 2 g/m² w dniach 2., 3., 19., 20.; PEG-Asparaginaza i.v. 1000 j.m./m² w dniach 5., 22.

Konsolidacja III: metotreksat i.v. 1500 mg/m² (≥ 40. rż. 500 mg/m²) w dniach 1., 8.; deksametazon i.v. 10 mg/m² w dniach 1.-5., 8.-12.; etopozyd i.v. 100 mg/m² w dniach 1., 8.

Podtrzymywanie: prednizon p.o. 60 mg/m² (≥ 40. rż. 40 mg/m²) w dniach 1.-7.; winkystyna i.v. 2 mg w dniu 1.; daunorubicyna i.v. 50 mg/m² (≥ 40. rż. 40 mg/m²) w dniu 1.; merkaptopuyna p.o. 90 mg/m² od dnia 8.; metotreksat p.o. 15 mg/m² w dniach 8., 15., 22., 29., 36.; cykle powtarzane co 6 tygodni, od 7. cyklu bez daunorubicyny

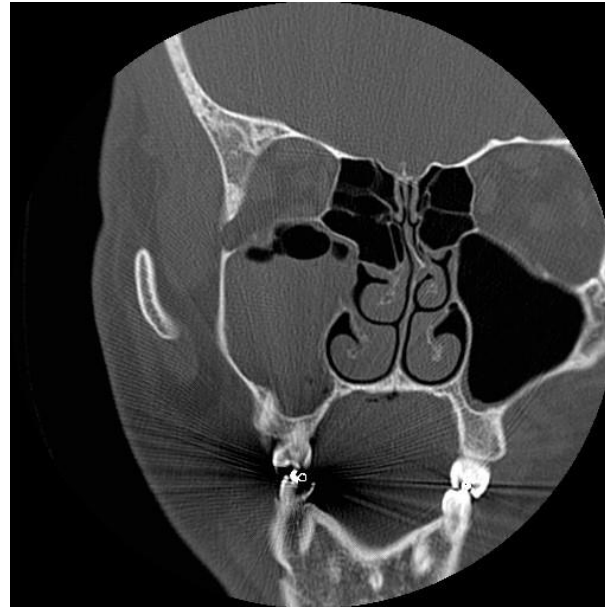
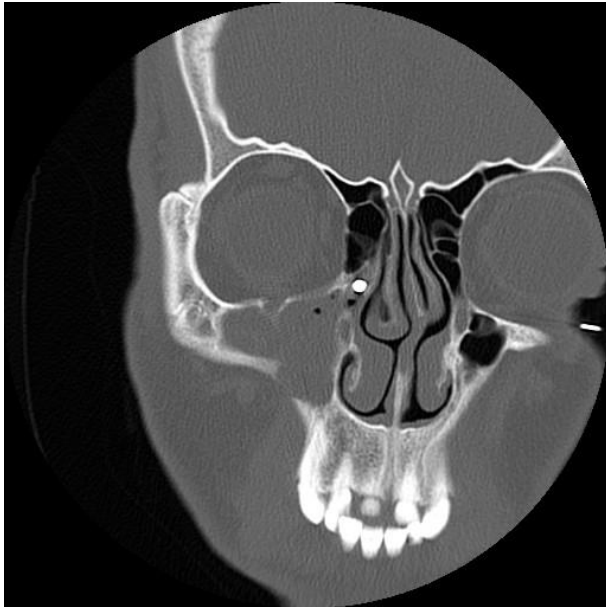
Podtrzymywanie po auto-HSCT: merkaptopuyna p.o. 90 mg/m² codziennie + metotreksat p.o. 15 mg/m² co 7 dni

Na każdym etapie obowiązuje dokanałowe stosowanie cytostatyków w ramach profilaktyki nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Wszystkie cykle leczenia indukującego i konsolidującego powinny być wspomagane stosowaniem czynników wzrostu kolonii granulocytowych. Stosowanie metotreksatu i.v. w osłonie folinianu wapnia i.v.: pierwsza dawka 50 mg 48 godz. po podaniu metotreksatu, a dalej 6 x 15 mg co 6 godz.

Przeszczepienie komórek krwiotwórczych?

- 4 rodzeństwa, 2 braci całkowicie zgodnych z Łukaszem w układzie HLA

Ale... przeciwwskazania – grzybica zatok przynosowych



Wobec braku jednoczesnych „twardych” wskazań do zabiegu

Łukasz – dalsze leczenie

Leczenie tzw. podtrzymujące

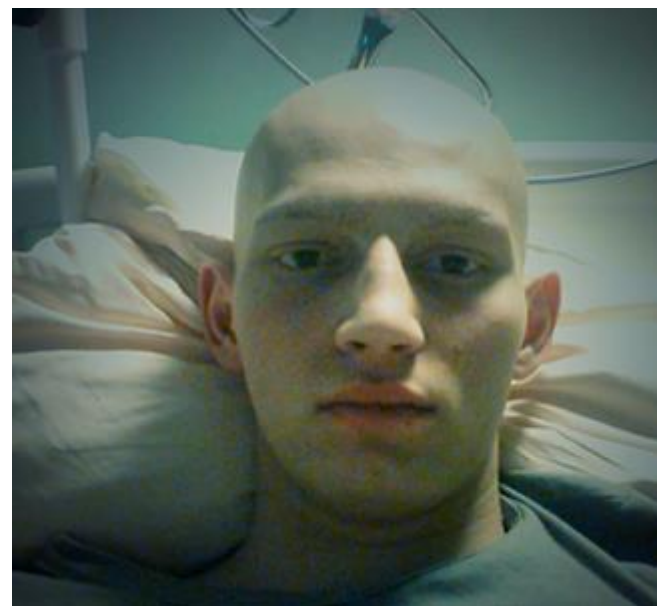
Nawrót podczas leczenia: inny klon! „Ucieczka” komórek przed chemioterapią;

Chemioterapia „ratunkowa” FLAM

Przeszczepienie alogenicznych komórek
krwiotwórczych od brata

Kondycjonowanie:

TBI 12 cGy, etopozyd,
cyklofosfamid



c.d.

- Obserwacja przez 5 miesięcy i...
- Nawrót choroby...
- 80% limfoblastów w szpiku, wobec prawidłowej morfologii krwi
- Dlaczego mogło do tego dojść?
 - Wykształcenie oporności na chemio i radioterapię
 - Komórki odpornościowe dawcy szpiku nie rozpoznawały i nie zabijały komórek białaczkowych

Białaczką

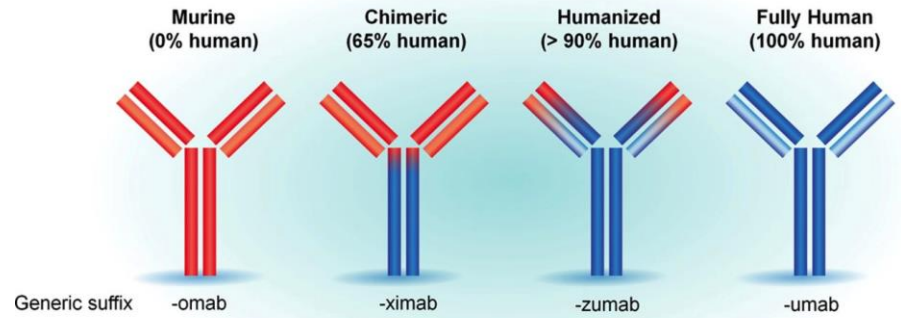
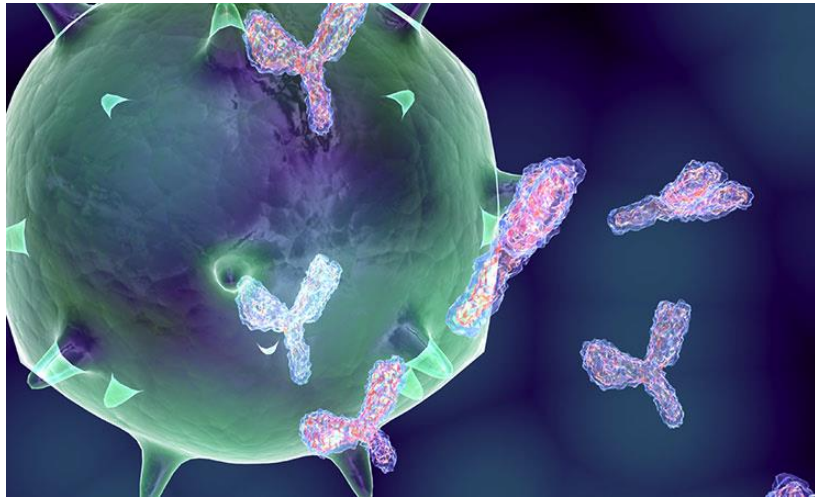


Układ
odpornościowy
dawcy

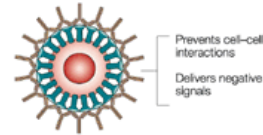


Jak sprawić, żeby układ
odpornościowy zaatakował
białaczkę?

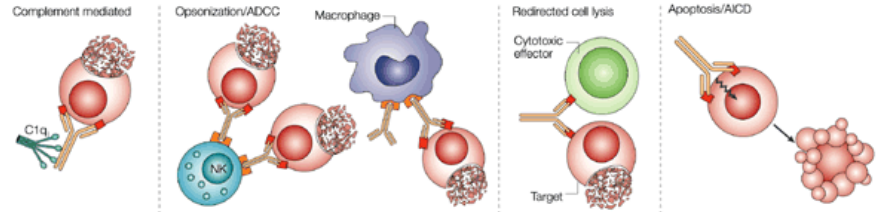
Przeciwciała monoklonalne



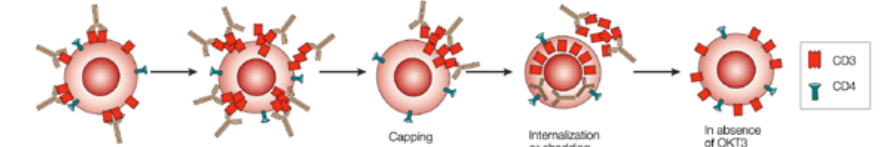
a Coating



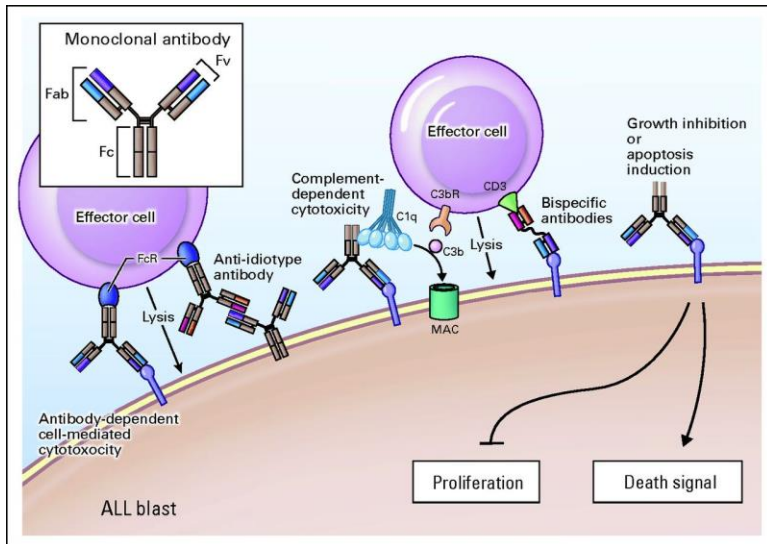
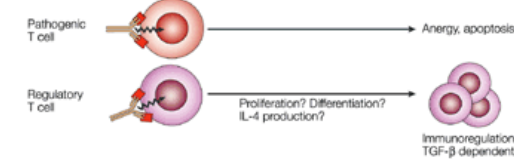
b Depletion



c TCR down-modulation



d Cell signalling

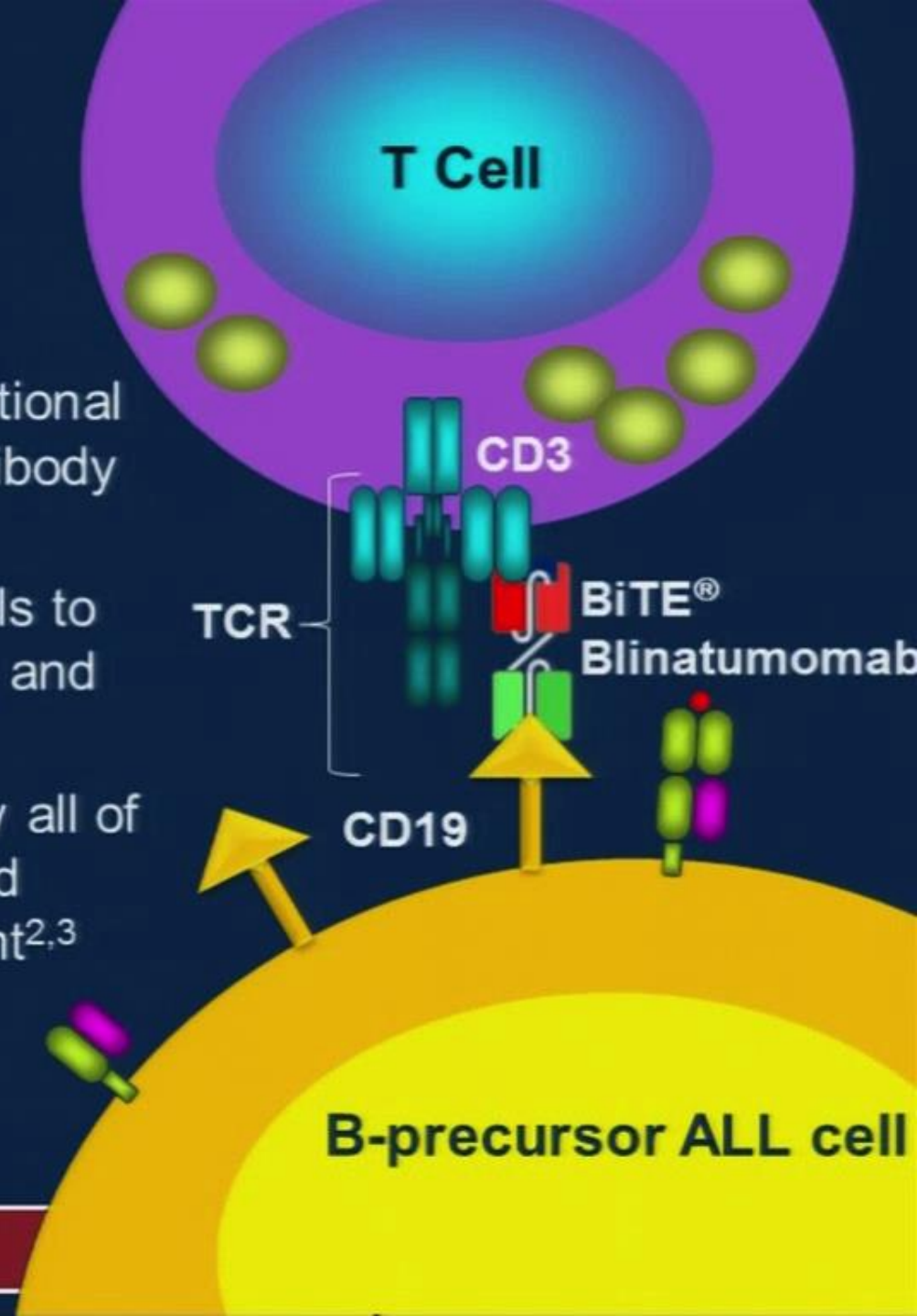


How a BiTE™ Is Made



BiTE[®] Antibody, Blinatumomab

- Blinatumomab is an investigational bispecific T-cell engaging antibody (BiTE[®])
- Blinatumomab redirects T cells to lyse CD19-positive malignant and nonmalignant B-cells¹
- CD19 is expressed in virtually all of tested B-lineage ALL cells and throughout B-cell development^{2,3}



1. Bargou R, et al. *Science*. 2008;321:974–977.
2. Raponi S, et al. *Leuk Lymphoma*. 2011;52:1098–1107.
3. Piccaluga P, et al. *Leuk Lymphoma*. 2011;52:325–327.

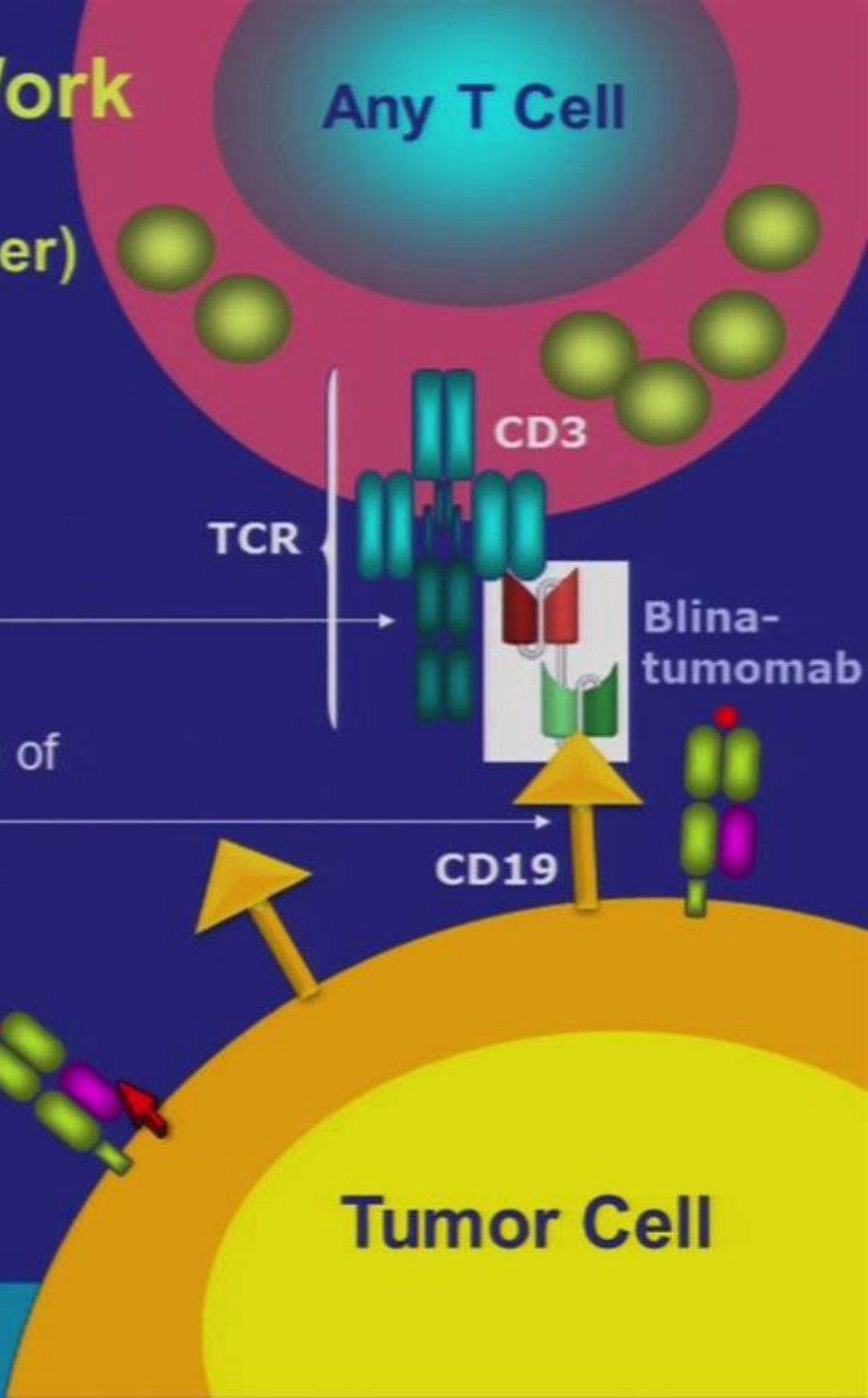
How BiTE[®] Antibodies Work

(BiTE[®] = Bi-specific T-Cell Engager)

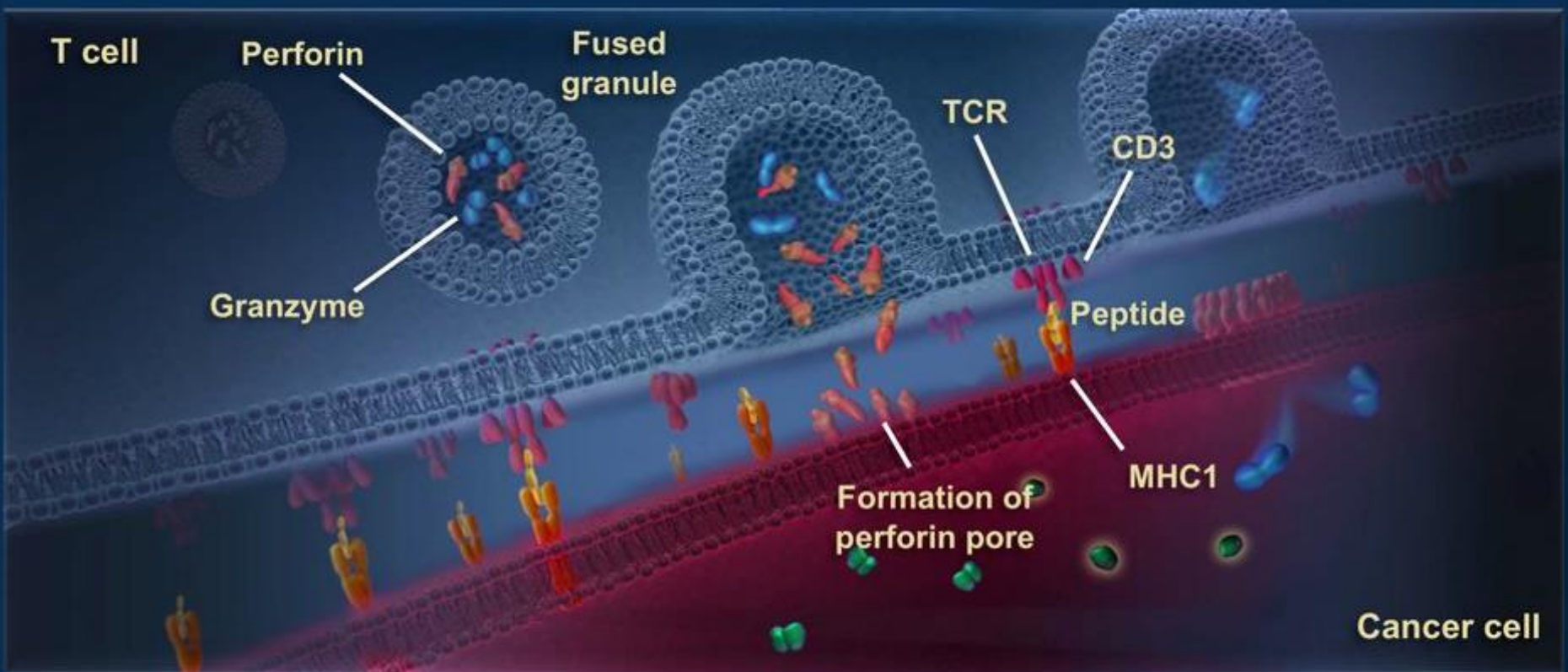
Act independently of specificity of T Cell Receptor (TCR)

Allow T cells recognition of tumor-associated surface antigen (TAA)

Do not require MHC Class I and/or peptide antigen



Mechanizm zabijania komórek białaczkowych przez limfocyty T cytotoksyczne



Białaczka



Układ
odpornościowy



FDA Approval: Blinatumomab



Donna Przepiorka, Chia-Wen Ko, Albert Deisseroth, Carolyn L. Yancey, Reyes Candau-Chacon, Haw-Jyh Chiu, Brenda J. Gehrke, Candace Gomez-Broughton, Robert C. Kane, Susan Kirshner, Nitin Mehrotra, Tiffany K. Ricks, Deborah Schmiel, Pengfei Song, Ping Zhao, Qing Zhou, Ann T. Farrell, and Richard Pazdur

Schemat leczenia:

I cykl: Blinatumomab 9 ug/dobę wlew ciągły przez pierwszy tydzień, kolejne 3 tygodnie 28 ug/dobę
7 dni przerwy
4 cykle jak wyżej

Table 1. Characteristics of the patients in protocol MT103-211

Number of patients	185
Median age (range)	39 years (18–79 y)
≥65 years old	25 (14%)
Gender	
Male	116 (63%)
Female	69 (37%)
Race	
Caucasian	142 (77%)
Other	24 (13%)
Not recorded	19 (10%)
Disease status	
≥Second salvage	107 (58%)
Post HSCT relapse	39 (21%)
Early first relapse	23 (12%)
Primary refractory	16 (9%)
Prior relapses	
0	16 (19%)
1	104 (42%)
2	45 (22%)
>2	20 (17%)
Prior HSCT	63 (34%)

Table 2. Outcomes of the patients in protocol MT103-211

Primary efficacy endpoint

CR + CRh* <i>n</i> (%; 95% CI)	77 (42%; 34%–49%)
Key supporting analyses	
CR <i>n</i> (%; 95% CI)	60 (32%; 26%–40%)
Median RFS for CR (range)	6.7 months (0.5–16.5 mo)
Key exploratory analysis	
MRD-negative CR + CRh* <i>n</i> (%; 95% CI)	58 (31%; 25%–39%)

Abbreviations: CRh, CR but with platelets < 50 G/L and ANC < 0.5 G/L; MRD

- Całkowitą remisję choroby uzyskano u 32% pacjentów (<5% blastów w szpiku) i u większości z nich, nieobecność MRD (u 31%)
- U dodatkowych 10% pacjentów stwierdzono CR ale bez wystarczającej odnowy hematopoezy

Działania niepożądane blinatumomabu

- Najczęstsze (u >20% leczonych pacjentów): stany gorączkowe (62%), ból głowy (36%), obrzęki (25%), gorączka neutropeniczna (25%), nudności (25%), niskie stężenie potasu (23%) i zaparcie (20%).
- **Ciężkie działania niepożądane stwierdzano u 65%** pacjentów. Najczęstsze (>2%) dotyczyły: gorączki neutropenicznej, gorączki, zapalenia płuc, sepsy, neutropenia, zakażenia związanego z cewnikami, drgawki, encefalopatii, infekcji, przedawkowania, oszołomienia, zakażenia gronkowcowego i bólów głowy.
- Działania niepożądane wymagały odstawienia leczenia u 18% pacjentów, najczęściej z powodu encefalopatii i sepsy. 15% pacjentów zmarło z powodu działań niepożądanych.

680 Long-Term Outcomes after Blinatumomab Treatment: Follow-up of a Phase 2 Study in Patients (Pts) with Minimal Residual Disease (MRD) Positive B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)

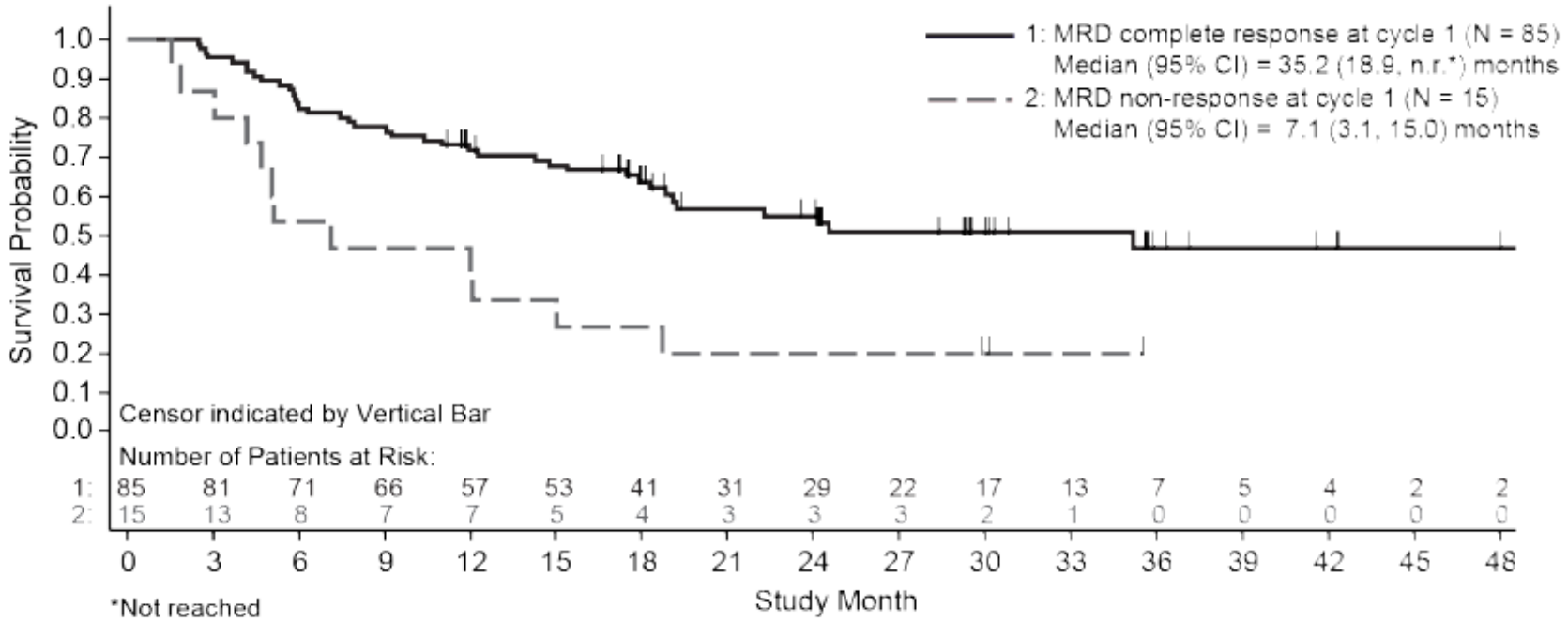
Acute Lymphoblastic Leukemia: Therapy, excluding Transplantation

Program: Oral and Poster Abstracts

Type: Oral

Session: 614. Acute Lymphoblastic Leukemia: Therapy, excluding Transplantation: Advances in Immunotherapy

- 78% pacjentów uzyskało stan MRD (-) po 1 cyklu blinatumomabu
- U 78% wszystkich pacjentów wykonano alloSCT



Blinatumomab

- Rejestracja przez FDA, pozytywna opinia EMA
- ... brak dostępu do leku bez rejestracji w Europie

Strona korzysta z plików cookies w celu realizacji usług i zgodnie z [Polityką Plików Cookies](#). Możesz określić warunki przechowywania lub dostępu do plików cookies w Twojej przeglądarce. [Ukryj](#)

[Koszyk darowizn](#) | [Jak działamy?](#) | [Rejestracja](#) | [Logowanie](#) | [Połącz](#) [Połącz](#)

siepomaga

Razem wielką mamy MOC!

[Home](#) | [Potrzebujący](#) | [Skarbonki Pomagaczy](#) | [Pomocna Firma](#) | [Organizacje](#) | [Zwierzęta](#) | [Klikacze](#) |

Wygrać walkę z białaczką - Pilne!



wsparło 37 819 osób

673 658,54 zł (139.47%)

Miejsce:
Dziadkowie, podlaskie

Nasz cel:
blinatumomab

Diagnoza:
ostra białaczka limfoblastyczna typu B, nawracająca.

Trwa od:
10 Listopada 2015

Zakończenie:
13 Listopada 2015

Pomóż wypowiedzieć cel:

[Lubie to!](#) [Udostępnij](#) [22 tys.](#) [Tweet](#) [G+](#) [60](#) [Zaproś](#) [Banery na stronę](#)

Rezultat celu | Opis celu

Dodzy Pomagacze!

Czekamy na podanie leku Łukaszowi. Wszyscy jesteśmy dobrej myśli i trzymamy kciuki. Póki co, na czas oczekiwania na pierwsze podanie i wyniki, filmik z podziękowaniami od Łukasza! Miłego oglądania.

PODZIĘKOWANIA ŁUKASZA Siepomaga 1



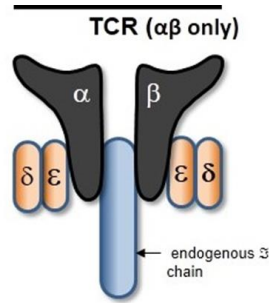
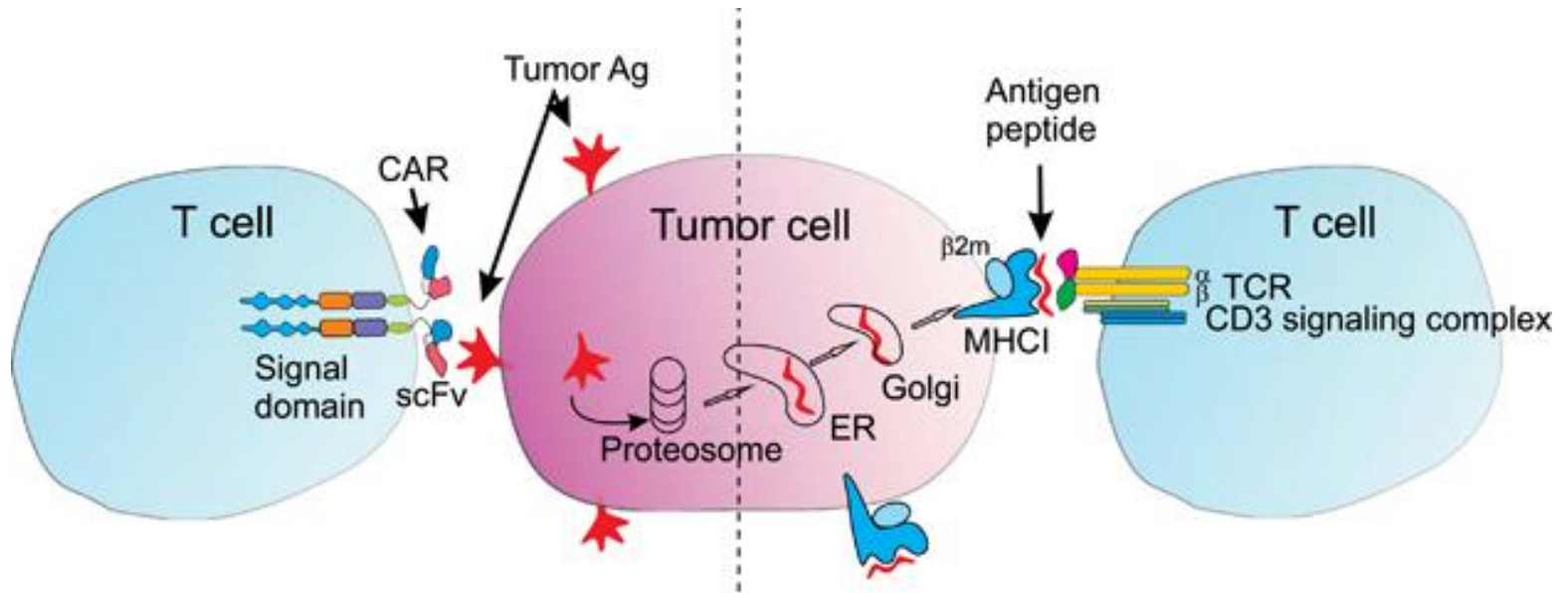
- Zakup leku – import z USA
- Zastosowano najpierw chemioterapię „wzmocniony hyperCVAD” uzyskując zmniejszenie odsetka komórek białaczkowych do 1%!!!
- Po 3 tygodniach od chemioterapii rozpoczęto leczenie blinatumomabem
- Obecnie w trakcie leczenia – 2 tydzień



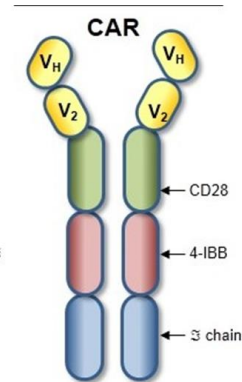
Łukasz – dalsze perspektywy

- Propozycja lekarzy: Po zakończeniu 1 cyklu blinatumomabu – alloSCT od drugiego brata po kondycjonowaniu BuCy2
- Pacjent: chce uniknąć przeszczepienia. Pyta: Czy są inne opcje?
 - Kolejne cykle blinatumomabu?
 - CAR T cells?

CAR T cells – chimeric antigen receptor T cells



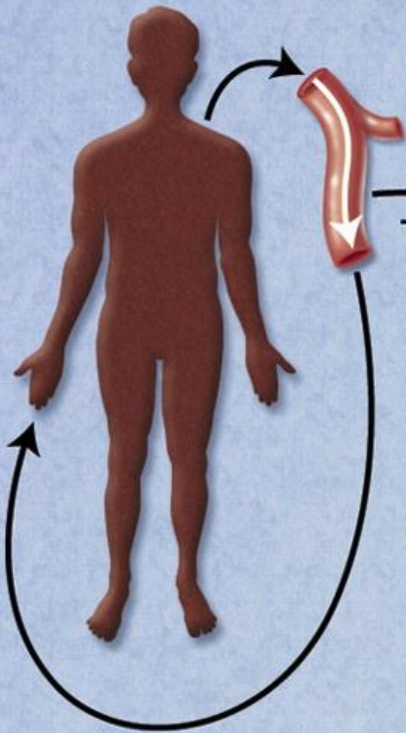
TARGETS Peptide-HLA
e.g. NY-ESO in myeloma



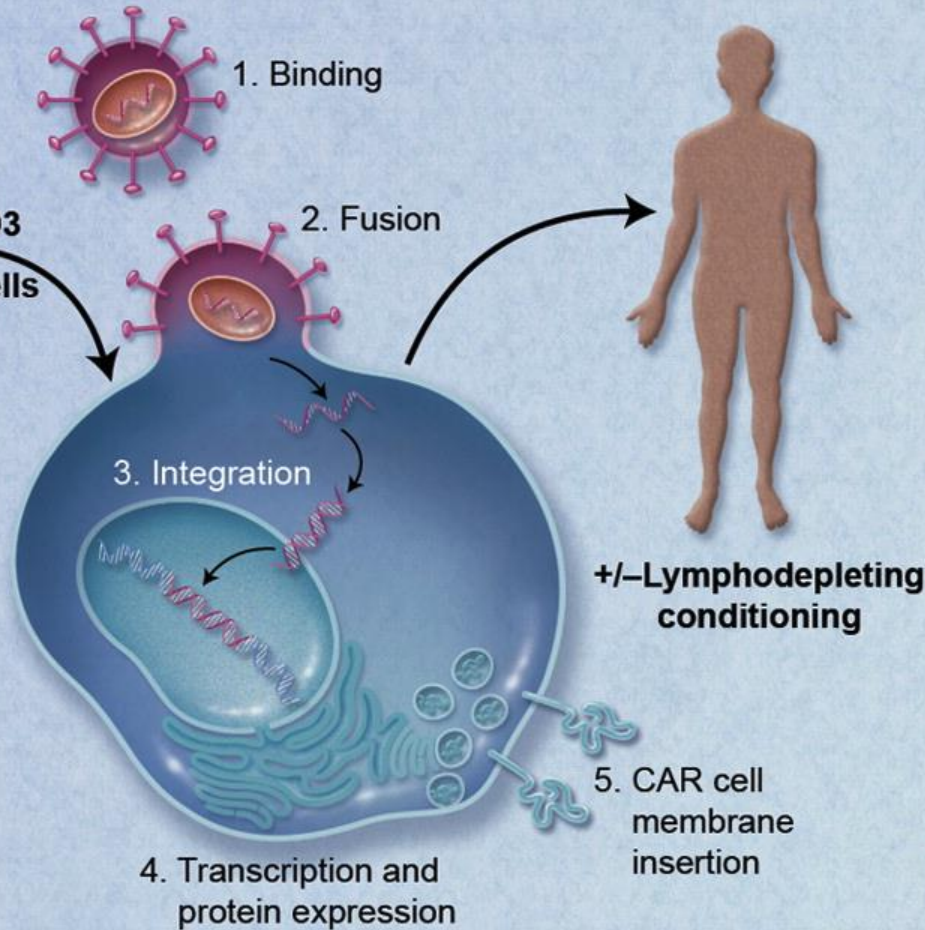
TARGETS Antibody targets
e.g. CD19 in leukaemia + NHL

CAR T cells

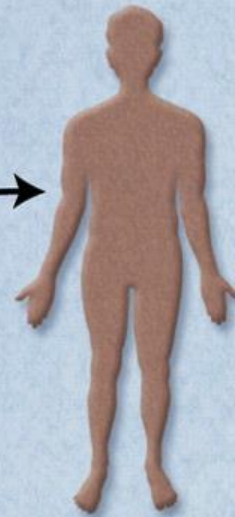
1) T Cell Collection



2) T Cell Transfection



3) T Cell Adoptive Transfer

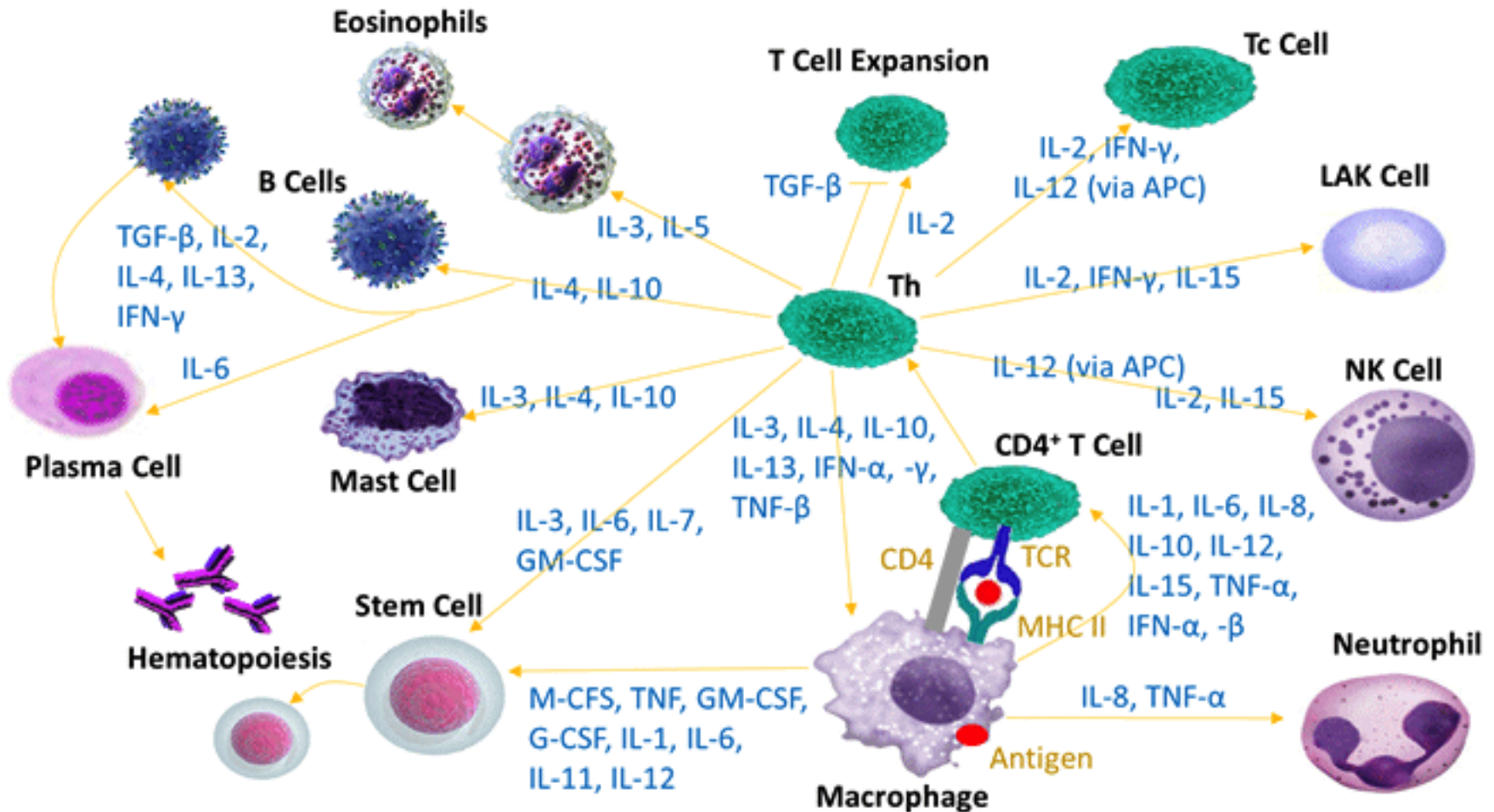


4) Patient Monitoring

- Disease response
 - CT scans
 - Bone marrow biopsies
 - Peripheral blood flow cytometry
- CAR-T Cell persistence
 - Immunohistochemistry of bone marrow biopsy
 - RT-PCR and flow cytometry of blood and bone marrow aspirate

Zespół burzy cytokinowej

Cytokines



684 Safety and Response of Incorporating CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Typical Salvage Regimens for Children and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia

Acute Lymphoblastic Leukemia: Therapy, excluding Transplantation

Program: Oral and Poster Abstracts

Type: Oral

Session: 614. Acute Lymphoblastic Leukemia: Therapy, excluding Transplantation: Advances in Immunotherapy

Monday, December 7, 2015: 4:00 PM

W224CDGH, Level 2 (Orange County Convention Center)

Daniel W. Lee III, MD¹, Maryalice Stetler-Stevenson, MD, PhD², Constance M. Yuan, MD, PhD^{2}, Terry J. Fry, M.D.¹, Nirali N Shah, MD¹, Cindy Delbrook, RN^{3*}, Bonnie Yates, RN, PNP^{3*}, Hua Zhang, Ph.D.^{3*}, Ling Zhang, Ph.D.^{3*}, James N. Kochenderfer, MD⁴, Steven A. Rosenberg, MD, PhD^{5*}, David Stroncek, MD⁶ and Crystal L. Mackall, MD³*

- Produkcja w 7 dni wykorzystując retrowirusy do transfekcji limfocytów
- Ustalono maksymalną tolerowaną dawkę na 1×10^6 CAR T cells/kg
- Zespół uwalniania cytokin st. 4 obserwowano przy tej dawce u 16% pacjentów
- Powyższe objawy były zależne od zaawansowania choroby

39 pacjentów

Choroba mniej zaawansowana
(np. <25% blastów)



Fludarabina + cyklofosfamid

Choroba bardziej zaawansowana
(np. >25% blastów)



FLAG lub HD Fludarabina +
cyklofosfamid

Chemioterapia przed podaniem CAR T cells

CAR T cells

- Całkowitą remisję osiągnęło **61%** pacjentów z ALL: 81% z chorobą mniej zaawansowaną i 41% z bardziej zaawansowaną
- Tylko 1 przypadek zespołu burzy cytokinowej w st 3-4)
- Szczególnie duża skuteczność u pacjentów z pierwotnie oporną ALL (100% bez MRD);
- Spośród 20 pacjentów, którzy uzyskali CR bez choroby resztkowej, prawdopodobieństwo przeżycia bez choroby 18 miesięcy wyniosło 45%
- Niemal wszyscy (bez 3) byli poddani alloSCT
- Kolejne podania CAR T cells w razie nawrotu nie są skuteczne (5/5 brak odpowiedzi, CD19-)

1324 Clinical Activity and Persistence of Anti-CD22 Chimeric Antigen Receptor in Children and Young Adults with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)

Acute Lymphoblastic Leukemia: Therapy, excluding Transplantation

Program: Oral and Poster Abstracts

Session: 614. Acute Lymphoblastic Leukemia: Therapy, excluding Transplantation: Poster I

Saturday, December 5, 2015, 5:30 PM-7:30 PM

Hall A, Level 2 (Orange County Convention Center)

Terry J. Fry, M.D.¹, Maryalice Stetler-Stevenson, MD, PhD², Nirali N Shah, MD¹, Constance M. Yuan, MD, PhD^{2}, Bonnie Yates, RN, PNP^{3*}, Cindy Delbrook, RN^{3*}, Ling Zhang, Ph.D.^{3*}, Daniel W. Lee III, MD¹, David Stroncek, MD⁴ and Crystal L. Mackall, MD³*

2523 Combination of Anti-CD123 and Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells for the Treatment and Prevention of Antigen-Loss Relapses Occurring after CD19-Targeted Immunotherapies

Acute Lymphoblastic Leukemia: Therapy, excluding Transplantation

Program: Oral and Poster Abstracts

Session: 614. Acute Lymphoblastic Leukemia: Therapy, excluding Transplantation: Poster II

Sunday, December 6, 2015, 6:00 PM-8:00 PM

Hall A, Level 2 (Orange County Convention Center)

Marco Ruella, MD¹, David M. Barrett, MD, PhD^{2}, Saad S Kenderian, MD^{1,3}, Olga Shestova, PhD^{1*}, Ted J. Hofmann, PhD^{2*}, John Scholler^{4*}, Simon F. Lacey, PhD, BSc^{1*}, J. Joseph Melenhorst, PhD¹, Farzana Nazimuddin^{5*}, Jessica Perazzelli, PhD^{2*}, David A Christian, PhD^{6*}, Christopher A Hunter, PhD^{6*}, David L Porter, MD⁷, Carl H. June, MD¹, Stephan A. Grupp, MD, PhD² and Saar I Gill, MBBS, PhD¹*

