

**ΟΞΕΙΑ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ**  
**Θεραπευτικές Εξελίξεις**

**Χ. ΜΑΤΣΟΥΚΑ**

**Ε. ΤΡΑΙΤΣΕ**

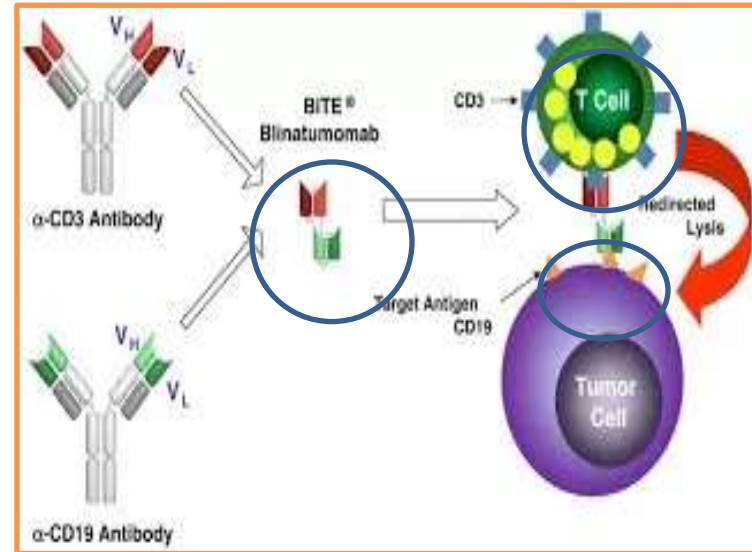
**31/03/2018**

# Μπλινατουμάμπη σε υποτροπή ή ανθεκτική Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία

- Σε ενήλικες ασθενείς με ανθεκτική ή υποτροπή ΟΛΛ, με την χορήγηση κλασικής χημειοθεραπείας επιτυγχάνεται ύφεση σε 18-44% των ασθενών, αλλά η ύφεση είναι μικρής διάρκειας
- Η μέση επιβίωση 2-6 μήνες και η επιβίωση στα 3-5 χρόνια είναι <10%
- Σε ασθενείς με ανθεκτική/υποτροπή ΟΛΛ, ο στόχος είναι η επίτευξη ύφεσης και στην συνέχεια προετοιμασία για αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών
- Και γιαυτό χρειάζονται πιο αποτελεσματικές θεραπείες για την αντιμετώπιση

# Μπλινατουμάμπη σε υποτροπή ή ανθεκτική Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία

Το CD 19 εκφράζεται στην επιφάνεια των βλαστών της B-cell Precursor ALL σε ποσοστό >90%



## Μπλινατουμάμπη

Μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέει τα T CD3 (+) λεμφοκύτταρα του ασθενή με τα B κύτταρα της ΟΛΛ, που εκφράζουν το αντιγόνο CD19

# Μπλινατουμάμπη σε υποτροπή ή ανθεκτική Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία

## TOWER

Μελέτη φάσης III , ανοικτή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη 101 κέντρα  
αντιμετώπισης της νόσου , σε 21 χώρες

**Ασθενείς >18, με υποτροπή / ανθεκτική  
Ph αρνητική B-precursor ΟΛΛ**

### **Blinatumomab**

267 ασθενείς

9μg/day CIV για 1 εβδομάδα  
28μg/day CIV για 3 εβδομάδες  
2 εβδομάδες χωρίς αγωγή

### **Χημειοθεραπεία**

109 ασθενείς

Κατά την κρίση του θεράποντα

# Μπλινατουμάμπη σε υποτροπή ή ανθεκτική Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία

## TOWER

Μελέτη φάσης III , ανοικτή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη 101 κέντρα  
αντιμετώπισης της νόσου , σε 21 χώρες

**Ασθενείς >18, με υποτροπή / ανθεκτική  
Ph αρνητική B-precursor ΟΛΛ**

**Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω  
της μεγάλης διαφοράς  
υπερ τη χορήγησης μπλινατουμάμπης**

# Μπλινατουμάμπη σε υποτροπή ή ανθεκτική Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία

## TOWER

Μελέτη φάσης III , ανοικτή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη 101 κέντρα  
αντιμετώπισης της νόσου , σε 21 χώρες

**Ασθενείς >18, με υποτροπή / ανθεκτική  
Ph αρνητική B-precursor ΟΛΛ**

### **Blinatumomab**

- OS : 7.7 μήνες
- Ύφεση στις 12 w: 44%
- Παρενέργειες: 87% ασθενών

### **Χημειοθεραπεία**

- OS : 4 μήνες
- Ύφεση στις 12w: 25%
- Παρενέργειες : 92% ασθενών

Οι παρενέργειες στην ομάδα της Blinatumomab ήταν κυρίως νευρολογικά  
συμβάματα, σύνδρομο απελεύθερωσης κυτταροκινών και προβλήματα από την θέση  
χορήγησης του φαρμάκου

# Μπλινατουμάμπη σε υποτροπή ή ανθεκτική Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία

## TOWER

Μελέτη φάσης III , ανοικτή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη 101 κέντρα  
αντιμετώπισης της νόσου , σε 21 χώρες

**Ασθενείς >18, με υποτροπή / ανθεκτική  
Ph αρνητική B-precursor ΟΛΛ**

### **Blinatumomab**

- OS : 7.7 μήνες
- Ύφεση στις 12 w: 44%
- Παρενέργειες: 87% ασθενών

### **Χημειοθεραπεία**

- OS : 4 μήνες
- Ύφεση στις 12w: 25%
- Παρενέργειες : 92% ασθενών

**Η χορήγηση μπλινατουμάμπης σε ασθενείς με υποτροπή -  
ανθεκτική B-precursor ΟΛΛ, αυξάνει σημαντικά την  
επιβίωση σε σύγκριση με κλασική αγωγή**

**H.Kantarjian NEGM 2017 , 376;9**

# Γονιδιακή θεραπεία με Tisagenlecleucel σε υποτροπή/ανθεκτική ΟΛΛ

- Η επίτευξη ύφεσης είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής /υποτροπής της ΟΛΛ, με αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών

## TISAGENLECLEUCEL

Είναι η 1<sup>η</sup> ανοσοθεραπεία  
με CAR-T cells που εγκρίθηκε  
από το FDA

**CAR –T Cells**

**Chimeric Antigen Receptor**



[https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapy/Products/Approved Products/UCM573941.pdf](https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapy/Products/Approved%20Products/UCM573941.pdf)  
(Accessed on August 31, 2017).



# Γονιδιακή θεραπεία με Tisagenlecleucel σε υποτροπή/ανθεκτική ΟΛΛ

- Η επίτευξη ύφεσης είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής /υποτροπής της ΟΛΛ, με αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών

## TISAGENLECLEUCEL

- Τα T –λεμφοκύτταρα του ασθενή συλλέγονται με λευκαφαίρεση, τροποποιούνται γενετικά και εκφράζουν ένα χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα (**CAR –T**) έναντι των CD19 λευχαιμικών κυττάρων
- Έτσι τα T λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν και περιορίζουν τα B λεμφοκύτταρα , φυσιολογικά και παθολογικά, που εκφράζουν το CD19

# Γονιδιακή θεραπεία με Tisagenlecleucel σε υποτροπή/ανθεκτική ΟΛΛ

Η έγκριση του FDA στηρίχθηκε σε μελέτη που είχε μόνο ένα σκέλος

- 63 ασθενείς, παιδιά και ενήλικες ασθενείς μέχρι 25 ετών, με ανθεκτική / υποτροπή ΟΛΛ
- 35 από τους ασθενείς είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών
- 2-14 ημέρες μετά την χορήγηση χημειοθεραπείας



χορηγήθηκε εφάπαξ  
**TISAGENLECLEUCEL**

[avaccines/cellular-gene-therapy/Products/Approved-Products/UCM573941.pdf](https://www.fda.gov/vaccines-cellular-gene-therapy/Products/Approved-Products/UCM573941.pdf)  
(Accessed on August 31, 2017).

# Γονιδιακή θεραπεία με Tisagenlecleucel σε υποτροπή/ανθεκτική ΟΛΛ

Η δόση χορήγησης του **TISAGENLECLEUCEL** είναι

- $0.2-5 \times 10^6$ , CAR –T /Kg ΒΣ για ασθενείς με βάρος  $\leq 50$  Kg
- $0.1-2.5 \times 10^8$  CAR –T /Kg ΒΣ για ασθενείς με βάρος  $> 50$  Kg

- Συνολική ανταπόκριση 82%
- Πλήρης ύφεση :63%
- Πλήρη ύφεση χωρίς πλήρη αιματολογική ανάκαμψη:19%
- Όλοι οι ασθενείς που είχαν πλήρη ύφεση , είχαν αρνητική ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο ( MRD αρνητική )

[https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapy/Products/Approved Products/UCM573941.pdf](https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapy/Products/Approved%20Products/UCM573941.pdf)  
(Accessed on August 31, 2017).

# Γονιδιακή θεραπεία με Tisagenlecleucel σε υποτροπή/ανθεκτική ΟΛΛ

Οι πιο συχνές παρενέργειες

- Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS )
- Υπογαμμασφαιριναιμία, πυρετός , λοιμώξεις
- Στο 84% των ασθενών σοβαρές παρενέργειες grade 3-4

- Λόγω της μεγάλης συχνότητας CRS, ενεκρίθη από το FDA η χορήγηση τοσιλιζουμάμπης ( Tosituzumab –ACTEMRA, anti-IL6) για ασθενείς ηλικίας >2 έτη
- 69% των ασθενών με σοβαρό και απειλητικό για την ζωή CRS είχαν λύση του συνδρόμου μέσα σε 2 εβδομάδες από την χορήγηση τοσιλιζουμάμπης

[https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapy/Products/Approved Products/UCM573941.pdf](https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapy/Products/Approved%20Products/UCM573941.pdf)  
(Accessed on August 31, 2017).

# Γονιδιακή θεραπεία με Tisagenlecleucel σε υποτροπή/ανθεκτική ΟΛΛ

## **Η TISAGENLECLEUCEL**

**Είναι η πρώτη γονιδιακή θεραπεία που πήρε έγκριση για  
παιδιά και ενήλικες ασθενείς μέχρι 25 ετών ,  
με ανθεκτική /υποτροπή ΟΛΛ**

[https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapy/Products/Approved Products/UCM573941.pdf](https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapy/Products/Approved%20Products/UCM573941.pdf)  
(Accessed on August 31, 2017).

# Προσθήκη Gemtuzumab Ozogamycin στην θεραπεία CD33 (+) ΟΜΛ

Κλασική θεραπεία  
ΟΜΛ (7+3)



Αρασιτίνη και  
Νταουνορουμπικίνη

## **Gemtuzumab Ozogamycin**

Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του  
CD33 + calicheamicin



[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/761060lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761060lbl.pdf) (Accessed on September 05, 2017).

# Προσθήκη Gemtuzumab Ozogamycin στην θεραπεία CD33 (+) ΟΜΛ

Πολυκεντρική, ανοικτή, τυχαιοποιημένη Μελέτη φάσης III  
271 ασθενείς, ηλικίας 50-70 ετών με ασθενών  
με νέα διάγνωση ΟΜΛ

Κλασική αγωγή 7+3



EFS : 9.5 μήνες

Κλασική αγωγή και  
GO 3mg/m<sup>2</sup> day 1,4, 7



EFS : 17.3 μήνες

**Η προσθήκη Gemtuzumab Ozogamycin στην κλασική αγωγή της ΟΜΛ βελτίωσε το διάστημα επιβίωσης ελεύθερης νόσου**

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/761060lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761060lbl.pdf) (Accessed on September 05, 2017).

# Προσθήκη Gemtuzumab Ozogamycin στην θεραπεία CD33 (+) ΟΜΛ

Μελέτη φάσης III , 273 ασθενών, με νέα διάγνωση ΟΜΛ

- Ηλικίας >75 ετών
- Ηλικίας 61-75 , που δεν ήταν κατάλληλοι για χημειοθεραπεία

Καλύτερη  
Υποστηρικτική θεραπεία



OS : 3.6 μήνες

GO 6mg/m<sup>2</sup> day 1  
GO 3mg/m<sup>2</sup> day 8



OS : 4.9 μήνες

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/761060lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761060lbl.pdf) (Accessed on September 05, 2017).



# Προσθήκη Gemtuzumab Ozogamycin στην θεραπεία CD33 (+) ΟΜΛ

Ανοικτή μελέτη φάσης II, με ένα σκέλος  
**57 ασθενείς με υποτροπή / ανθεκτική ΟΜΛ**



GO 3mg/m<sup>2</sup> day1, 4,7  
26% των ασθενών πλήρη ύφεση μετά από ένα κύκλο χορήγησης

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/761060lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761060lbl.pdf) (Accessed on September 05, 2017).

# Προσθήκη Gemtuzumab Ozogamycin στην θεραπεία CD33 (+) ΟΜΛ

## Παρενέργειες χορήγησης Gemtuzumab Ozogamycin

- Σοβαρή ηπατοτοξικότητα (VOD)
- Σοβαρές αντιδράσεις στην χορήγηση
- Αιμορραγία

## Προσθήκη Gemtuzumab Ozogamycin

- Στην θεραπεία εφόδου ΟΜΛ μαζί με κλασική αγωγή
- Σε υποτροπή /ανθεκτική ΟΜΛ



[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/761060lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761060lbl.pdf) (Accessed on September 05, 2017).

# Προσθήκη Μιντοσταυρίνης στην θεραπεία ένταξης FLT 3 (+) ΟΜΛ

Οι ασθενείς με ΟΜΛ (FLT3 +) έχουν  
κακή πρόγνωση με την κλασική αγωγή της νόσου

## Μιντοσταυρίνη

- αναστολέας τυροσίνης της κινάσης
- δρά σε πολλά όργανα στόχους
- χορηγείται από το στόμα



Stone RM NEGM 2017 , 377;454-464

# Προσθήκη Μιντοσταυρίνης στην θεραπεία ένταξης FLT 3 (+) ΟΜΛ

Σε προοπτική μελέτη

717 ασθενείς με **ΟΜΛ (FLT3 +)** τυχαιοποιήθηκαν σε

357 Κλασική αγωγή

- Θεραπεία ένταξης
- Θεραπεία συντήρησης

360 Κλασική αγωγή και μιντοσταυρίνη στην

- Θεραπεία ένταξης
- Θεραπεία συντήρησης

Οι ασθενείς με πλήρη ύφεση της νόσου τυχαιοποιήθηκαν σε συντήρηση με εικονικό φάρμακο ή μιντοσταυρίνη



**Stone RM NEGM 2017 , 377;454-464**

# Προσθήκη Μιντοσταυρίνης στην θεραπεία ένταξης FLT 3 (+) ΟΜΛ

- Η συνολική επιβίωση και η επιβίωση ελεύθερης νόσου ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα της μιντοσταυρίνης (P=0.009 & 0.002 αντίστοιχα)
- Η συχνότητα παρενεργειών ήταν ίδια στις δύο ομάδες

## Σε ασθενείς με ΟΜΛ (FLT3+)

**Η προσθήκη μιντοσταυρίνης στην κλασική αγωγή αυξάνει την συνολική επιβίωση και την επιβίωση ελεύθερης νόσου**



**Stone RM NEGM 2017 , 377;454-464**

# **ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ**

## **Θεραπευτικές Εξελίξεις**

**Χ. ΜΑΤΣΟΥΚΑ**

**Ν. ΚΑΝΕΛΛΙΑΣ**

**31/03/2018**

# Λουспаτεрсέπτη σε ασθενείς με ΜΔΣ χαμηλού κινδύνου

- Η αναιμία κύρια νοσηρότητα σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) χαμηλού κινδύνου
- Η λουспаτεрсέπτη αναστέλει τον αυξητικό μετατρεπτικό παράγοντα β (TGF-β) και προάγει την ερυθροποίηση.

○

58 ασθενείς με ΜΔΣ χαμηλού κινδύνου έλαβαν λουспаτεрсέπτη σε διάφορες δόσεις (0,125-1,75 mg/kg), μελέτη φάσης II

**Ερυθροποιητική ανταπόκριση 63% με τις υψηλότερες δόσεις λουспаτεрсέπτης (0,75-1,75 mg/kg) έναντι 22% με μικρότερες δόσεις (0,125-0,5 mg/kg).**

# Χορηγήση ελτρομποπάγης σε ασθενείς με χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου ΜΔΣ

Σε τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II η ελτρομποπάγη χορηγήθηκε

59 ασθενείς  
χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου ΜΔΣ  
με σοβαρή θρομβοπενία ( $<30 \times 10^9$ )

31 ασθενείς  
Εικονικό φάρμακο

47%

Ανταπόκριση

3%

Αιμορραγία 14%  
Εκτροπή σε λευχαιμία 12%

Αιμορραγία 42%  
Εκτροπή σε λευχαιμία 16%

Η ελτρομποπάγη εμφανίζει θρομβοκυτταρική ανταπόκριση στο 47% των ασθενών με χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου ΜΔΣ με σοβαρή θρομβοπενία με λιγότερα αιμορραγικά επεισόδια από το εικονικό φάρμακο.



# Συνδυασμός αζακυτιδίνης με λεναλιδομίδη ή βορινοστάτη σε ΜΔΣ υψηλού κινδύνου ή ΧΜΜΛ

Σε μελέτη φάσης II/III , τυχαιοποιήθηκαν 277 ασθενείς με διάμεση ηλικία 70 έτη (28-93) σε θεραπεία 1:1:1  
ΧΜΜΛ είχαν 53 ασθενείς (19%)

## Azacytidine

92 ασθενείς

75mg/m<sup>2</sup> d 1-7 ανά 28d

## Aza + Lenalidomide

93 ασθενείς

75mg/m<sup>2</sup> d 1-7 ανά 28d

+

10mg/ d x 21d

## Aza + Vorinostat

92 ασθενείς

75mg/m<sup>2</sup> d 1-7 ανά 28d

+

Vorinostat 300mg x 2 d3-9

Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης σε 23 μήνες

38%

49%

27%

# Συνδυασμός αζακυτιδίνης με λεναλιδομίδη ή βορινοστάτη σε ΜΔΣ υψηλού κινδύνου ή ΧΜΜΛ

- Δεν υπήρχε διαφορά στη διάρκεια της ύφεσης ή στη συνολική επιβίωση μεταξύ των τριών ομάδων
- Όφελος παρατηρήθηκε στους ασθενείς με ΧΜΜΛ με το συνδυασμό Αζακυτιδίνη + Λεναλιδομίδη έναντι της μονοθεραπείας με Αζακυτιδίνη

# Νέος υπομεθυλιωτικός παράγοντας Γουαδεσιταβίνη σε ΜΔΣ υψηλού κινδύνου ή ΧΜΜΛ

Μελέτη φάσης II

Αποτελεσματικότητα γουαδεσιταβίνης 60mg/m<sup>2</sup> ΥΔ /ημ, ημέρες 1-5, ανά 28 ημέρες

σε

Ασθενείς με πρωτοδιάγνωση ΜΔΣ ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου ή ΧΜΜΛ

Πρωταρχικό τελικό σημείο η πλήρης ανταπόκριση

**53 ασθενείς, μέση ηλικία 67 έτη (49-87)**

ΜΔΣ 43 ασθενείς (86%)

ΧΜΜΛ 7 ασθενείς (14%)

Σύνθετο καρυότυπο 21 ασθενείς (42%)

(μεταλλάξεις P53 στο 36%)

**Αξιολογήθηκαν 50 για τοξικότητα**

**44 για ανταπόκριση**

- **Συνολική ανταπόκριση 71%** (32% πλήρεις υφέσεις, 21% πλήρη κυτταρογενετική ύφεση)
- 10 ασθενείς (20%) υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση.
- Διάμεση παρακολούθηση 6,3 μήνες.
- Διάμεση συνολική επιβίωση 14,1 μήνες
- Διάμεση επιβίωση ελεύθερης συμβαμάτων 8,4 μήνες.
- Συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες (β 1-2) κόπωση (66%), ναυτία (38%), δύσπνοια (26%)
- Μείωση δόσης λόγω κυτταροπενιών σε 17 ασθενείς (34%) .

Σας  
ευχαριστώ  
για την  
προσοχή  
σας!

