



EUROPEAN
HEMATOLOGY
ASSOCIATION



Gemtuzumab Ozogamicin in children with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: a report of Berlin-Frankfurt-Münster study group

by Naghmeh Niktoreh, Beate Lerijs, Martin Zimmermann, Bernd Gruhn, Gabriele Escherich, Jean-Pierre Bourquin, Michael Dworzak, Lucie Sramkova, Claudia Rossig, Ursula Creutzig, Dirk Reinhardt, and Mareike Rasche

2018/10/18

久司 一貴 / 平林先生

INTRODUCTION

- ここ数十年間で、
小児の急性骨髄性白血病(AML)の治療法は著しく改善
- しかし、
小児の再発性・難治性AMLは依然として成績が悪い



新しいターゲット分子治療が必要

INTRODUCTION

ゲムツズマブオゾガマイシン(GO)

- ・CD33に対する強力なヒト化モノクローナル抗体からなる免疫毒素複合体
- ・小児AMLの80-90%に存在するCD33を標的とする。

一方で、

- ・類洞閉塞症候群(SOS)/ 肝中心静脈閉塞症(VOD)といった標的外作用を引き起こすことが知られている。

INTRODUCTION

- 再発性難治性の小児AML($n = 15$)において、第Ⅰ相試験のGO治療($4 \sim 9 \text{mg/m}^2$ 、3サイクル)で有効性を示した。

Blood. 2003;101(10):3868-3871.

- 第Ⅱ相試験では、進行型AMLの小児において、GO治療(7.5mg/m^2 、14日間間隔の2回投与)を受けた患者は有意に高い生存率を示した。

Br J Haematol. 2010;148(5):768-776.

- 単独療法に加えて、シタラビン併用群も、良好な奏功率が達成された。

Br J Haematol. 2008;143(4):541-547.

INTRODUCTION

AML (de novo、relapse、refractory) における、GO の効果を調査する、進行中の臨床試験：少なくとも全9件

内1つ：小児のみ 内4つ：小児＋成人＋高齢者



内1つ：再発性難治性のAML (NCT02312037)

AML-BFM (ベルリン - フランクフルト - ミュンスター)
研究グループを通して
GO 治療の有効性と安全性を評価することが目的

METHODS

Patients

- 1995年1月～2014年3月までの、
18歳以下に初めて診断された2601人の子供
⇒ AML-BFM研究グループに登録
- 骨髄の形態学およびフローサイトメトリーを通して、
初発または再発の診断は中央でレビューした
- 治療成績および有害事象(AE)の評価のために、
GO治療患者を後ろ向きに評価された

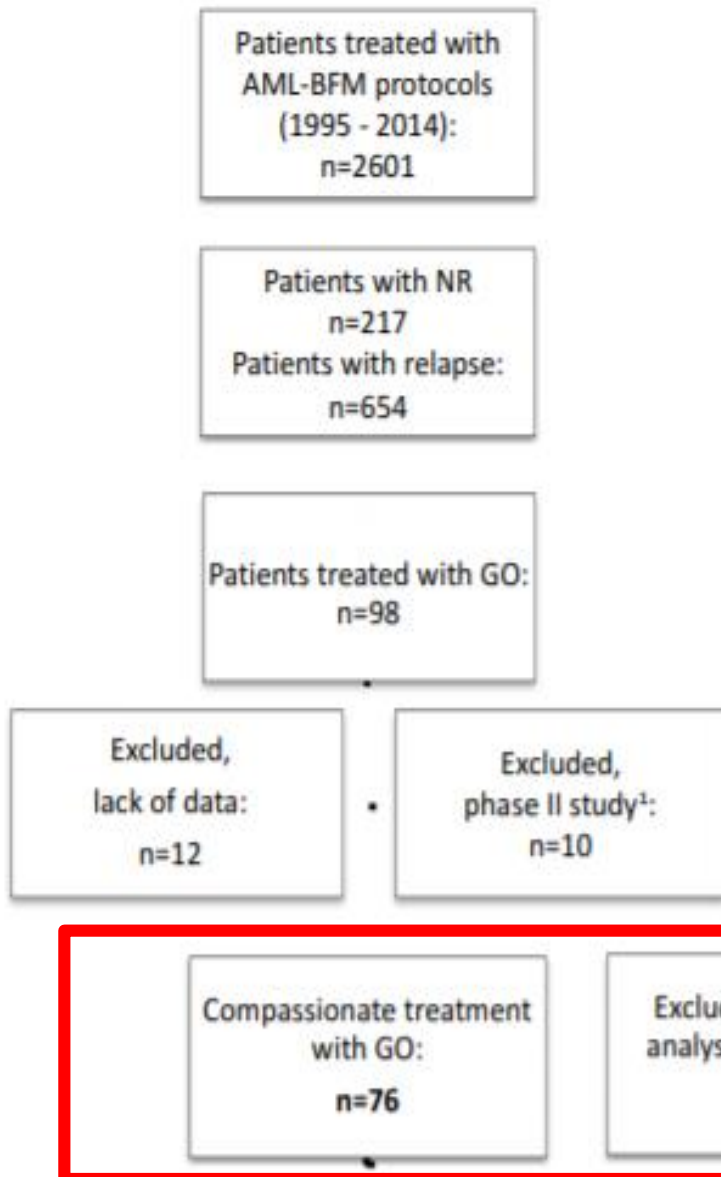
METHODS

Treatment protocols

- 患者はGO治療前にドイツ、オーストリア、スイス、チェコの75のセンターで実行されているランダム化第III相試験AML-BFM の93、98、2004に基づいて治療された。
- GO投与は、compassionate useに基づいて使用された。
- 本研究に含まれる患者は、GO投与前に集中治療および、もしくは造血幹細胞移植(HSCT)を受けていた。

METHODS

Treatment with GO



有害事象の層別化は、
2010年6月14日に改訂された
CTCAE ver.4.03を使用して行った。

METHODS

Definitions and statistical analysis

- 再発：骨髓(BM)において、白血病細胞が5%以上
- 早期再発：AMLの診断から12カ月間で再発
- 完全寛解(CR)：

血液学的回復(末梢血1 μ lあたり、絶対好中球数> 1000かつ血小板数>50,000)に加えて、BMの形態学的検査で芽球が5%未満。

- 不完全寛解(CRi)：完全な血液学的回復のないCR
- GO反応群：GOによる治療後に造血幹細胞移植(HSCT)を受けた患者で評価され、CR + CRi(CR / CRi)と定義されたもの
- NR：芽球が5%以上
- GO後の全生存期間(OS)：最初の投与から、何らかの原因で死亡もしくは最後の追跡調査までの時間

METHODS

Definitions and statistical analysis

- Kaplan-Meierに従って、OSの確率を計算し、ログランクテストによって比較。P値が0.05未満のものを有意とした。
- データは、SAS (Statistical Analysis Systemバージョン9.4; SAS Institute、Cary、NC、USA)を用いて分析。
- データ収集は2017年6月1日に終了

RESULT

Patient characteristics and treatment with GO.

Table 1. Patient Characteristics at Initial Diagnosis

Feature		n	%
Total number of patients		76	100
Age			
Median years (range)		9.3 (1 months - 17 years)	
Age categories	0-2	15	20
	3-10	26	34
	11-18	35	46
Gender			
Female		33	43
Male		43	57
FAB Classification			
M0		6	8
M1/M2		25	33
M3		1	1
M4Eo-/M5		29	39
M6		1	1
M7		7	9
AML-not Classified		7	9
WBC count at diagnosis			
Median /uL (range)		14800 (390 - 324000)	
WBC <100,000 /uL		62	82
WBC >100,000/uL		13	17
no data		1	1
Previous Treatments			
Pre-treatment with FLA/G		12	16
Pre-treatment with FLA/G+DX (+/- FLA/G) ^a		43	56
Pre-treatment without FLA/G+DX or FLA/G		21	28
HSCT prior to GO treatment			
Yes		14	18
No		62	82

RESULT

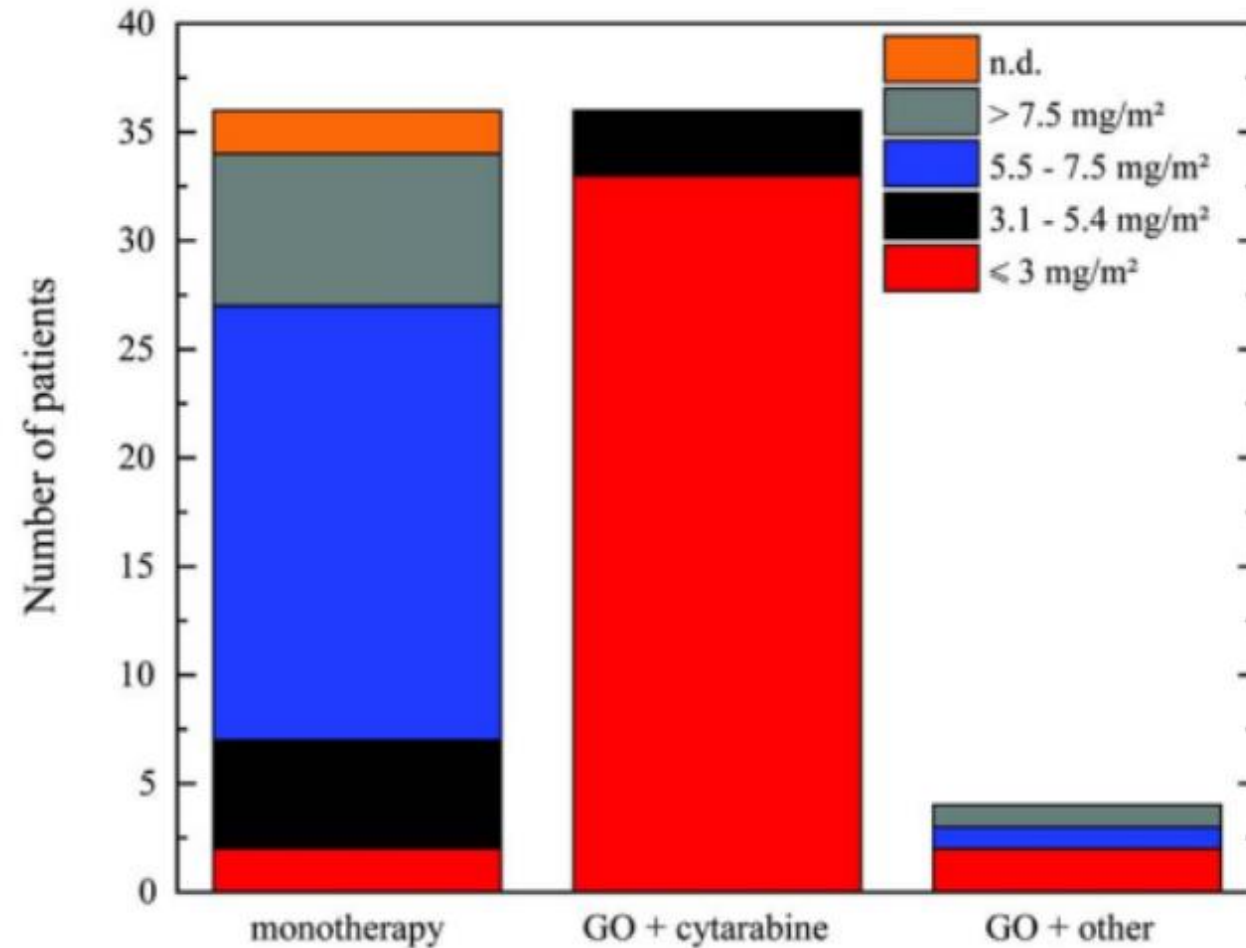
Patient characteristics and treatment with GO.

Table 2. Details and Outcomes of Treatment with Gemtuzumab Ozogamicin

Disease status prior to GO	Refractory de novo AML	De novo AML, refractory to 1 st early relapse	De novo AML, refractory to 1 st late relapse	De novo AML, refractory to ≥2 nd relapses/Secondary AML	Total cohort
Number (%)	10 (100)	41 (100)	10 (100)	15 (100)	76 (100)
Age, median years (range)					
at initial diagnosis	10 (2 months -14)	7.5 (4 months -17)	12.6 (8 months - 16)	10.3 (1 month -16)	9.3 (1 month -17)
at treatment with GO	10.3 (7 months -15)	8.1 (1 - 18)	15.7 (2 - 20)	12.2 (9 months -16)	10.4 (7 months - 20)
Treatment with GO					
monotherapy	4 (40)	17 (41)	3 (30)	12 (80)	36 (47)
GO + cytarabine	6 (60)	20 (49)	7 (70)	3 (20)	36 (47)
other	0 (0)	4 (10)	0 (0)	0 (0)	4 (6)
Number of cycles					
one	6 (60)	27 (66)	7 (70)	8 (53)	48 (63)
two	4 (40)	10 (24)	3 (30)	7 (47)	24 (31)
three	0 (0)	3 (8)	0 (0)	0 (0)	3 (4)
four	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
GO dosage at the first cycle					
≤ 3 mg/m ²	6 (60)	20 (49)	7 (70)	4 (27)	37 (49)
3.1 – 5.4 mg/m ²	2 (20)	5 (12)	0 (0)	1 (7)	8 (10)
5.5 - 7.5 mg/m ²	2 (20)	10 (24)	1 (10)	8 (53)	21 (28)
> 7.5 mg/m ²	0 (0)	4 (10)	2 (20)	2 (13)	8 (10)
n.d.	0 (0)	2 (5)	0 (0)	0 (0)	2 (3)

RESULT

Patient characteristics and treatment with GO.



GOを単剤療法として投与した場合、より高い用量が使用された。

RESULT

Safety and toxicities

Table 3. Non-hematological Adverse Events in Seventy-One Patients after the First Treatment Cycle with Gemtuzumab Ozogamicin

AE severity/ consequence	All grades ^a	Grades 1/2		Grades 3 and 4									
	Total AEs, All outcomes n (%)	reversible		reversible		prolonged reversible		progressive		fatal		n.a.	
		AEs	Patients	AEs	Patients	AEs	Patients	AEs	Patients	AEs	Patients	AEs	Patients
Gastrointestinal	15 (15)	11	11	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0
Pain	4 (4)	1	1	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Infection or fever in neutropenia	61 (60)	0	0	58	46	2	2	1 ^b	1	0	0	0	0
VOD	3 (3)	0	0	1	1	1	1	0	0	1 ^c	1	0	0
Infusion-related immunologic reactions	12 (12)	7	7	4	4	0	0	0	0	0	0	1 ^d	1
Exacerbation of the previous conditions	2 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 ^e	2
Constitutional symptoms	2 (2)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Metabolic/Laboratory	2 (2)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total, n ^f (%)	101 (100)	23 (23)		70 (69)		3 (3)		1 (1)		1 (1)		3 (3)	

Grade 3/4の有害事象は、
感染もしくはFNが78%、infusion reactionが6%、胃腸症状が5%。

RESULT

Safety and toxicities

Table 3. Non-hematological Adverse Events in Seventy-One Patients after the First Treatment Cycle with Gemtuzumab Ozogamicin

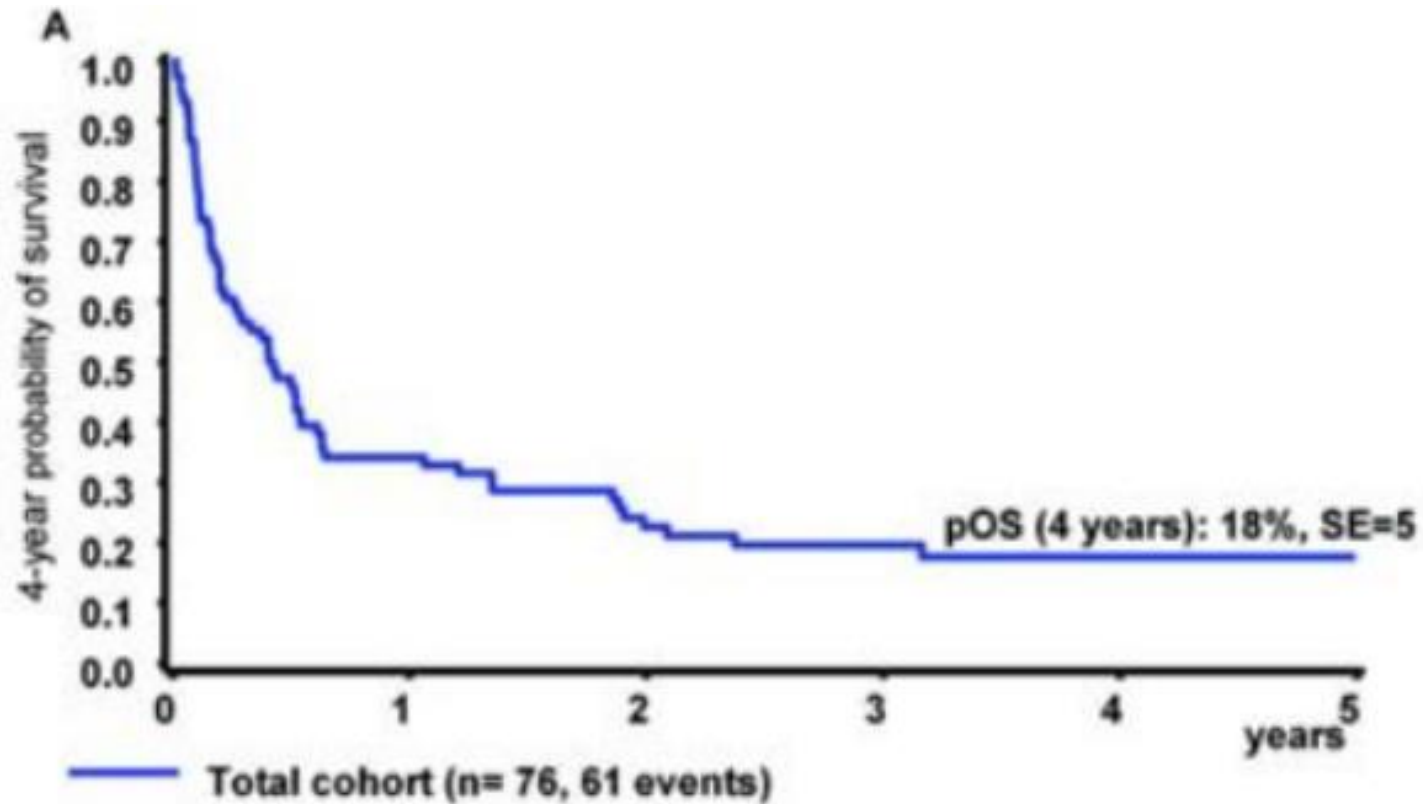
AE severity/ consequence	All grades ^a	Grades 1/2		Grades 3 and 4									
	Total AEs, All outcomes n (%)	reversible		reversible		prolonged reversible		progressive		fatal		n.a.	
		AEs	Patients	AEs	Patients	AEs	Patients	AEs	Patients	AEs	Patients	AEs	Patients
Gastrointestinal	15 (15)	11	11	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0
Pain	4 (4)	1	1	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Infection or fever in neutropenia	61 (60)	0	0	58	46	2	2	1 ^b	1	0	0	0	0
VOD	3 (3)	0	0	1	1	1	1	0	0	1 ^c	1	0	0
Infusion-related immunologic reactions	12 (12)	7	7	4	4	0	0	0	0	0	0	1 ^d	1
Exacerbation of the previous conditions	2 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 ^e	2
Constitutional symptoms	2 (2)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Metabolic/Laboratory	2 (2)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total, n ^f (%)	101 (100)	23 (23)		70 (69)		3 (3)		1 (1)		1 (1)		3 (3)	

3人の患者がVODに罹患した。

- 1人はHSCT前に、GO関連VODを発症した。
⇒首尾よく治療された
- 2人の患者は、GO治療後にHSCTを受けられず、
両方が死亡した。
⇒死亡した原因は
 - ・ 1人：病気（白血病）の進行
 - ・ 1人：進行中の心筋症の悪化

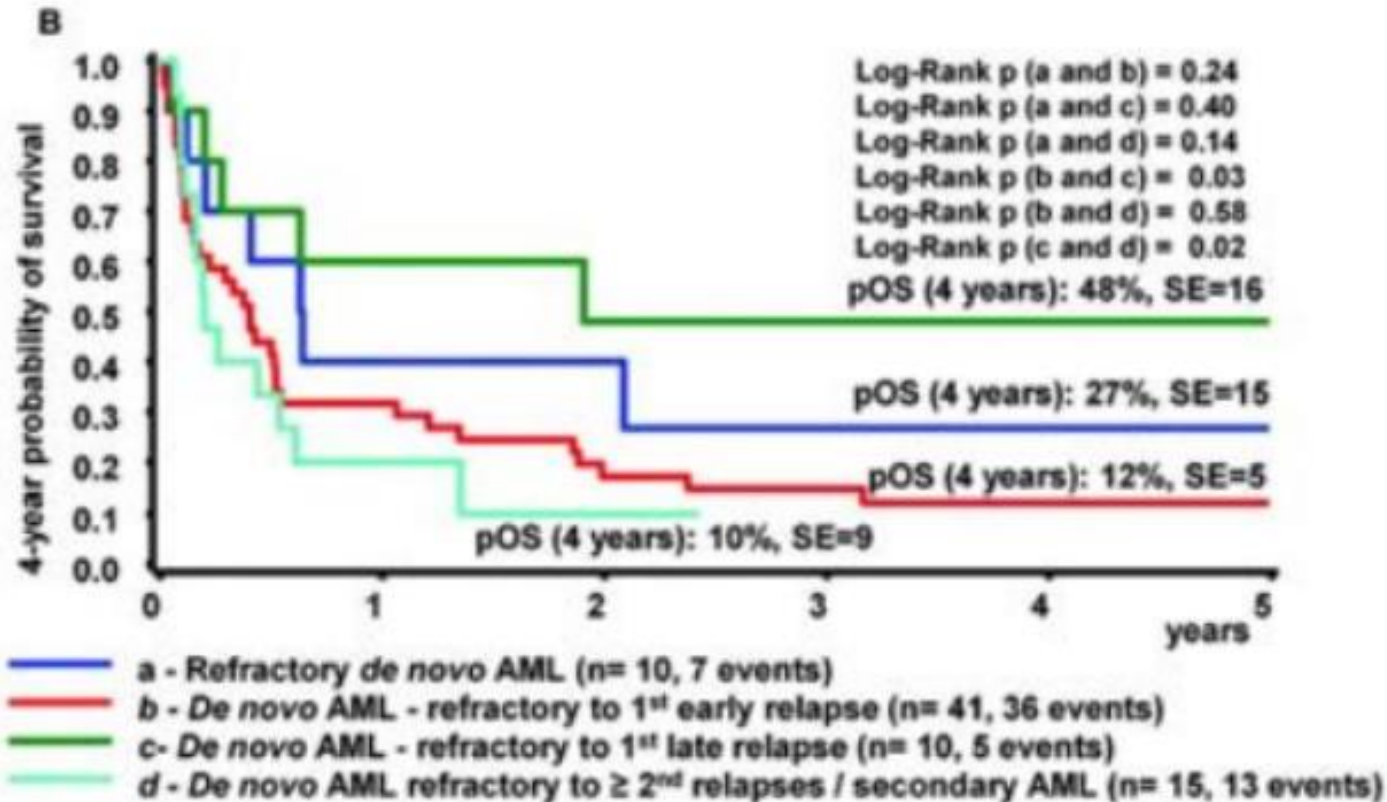
RESULT

Outcome.



GO治療後の4年生存率は全例で $18 \pm 5\%$

RESULT Outcome.

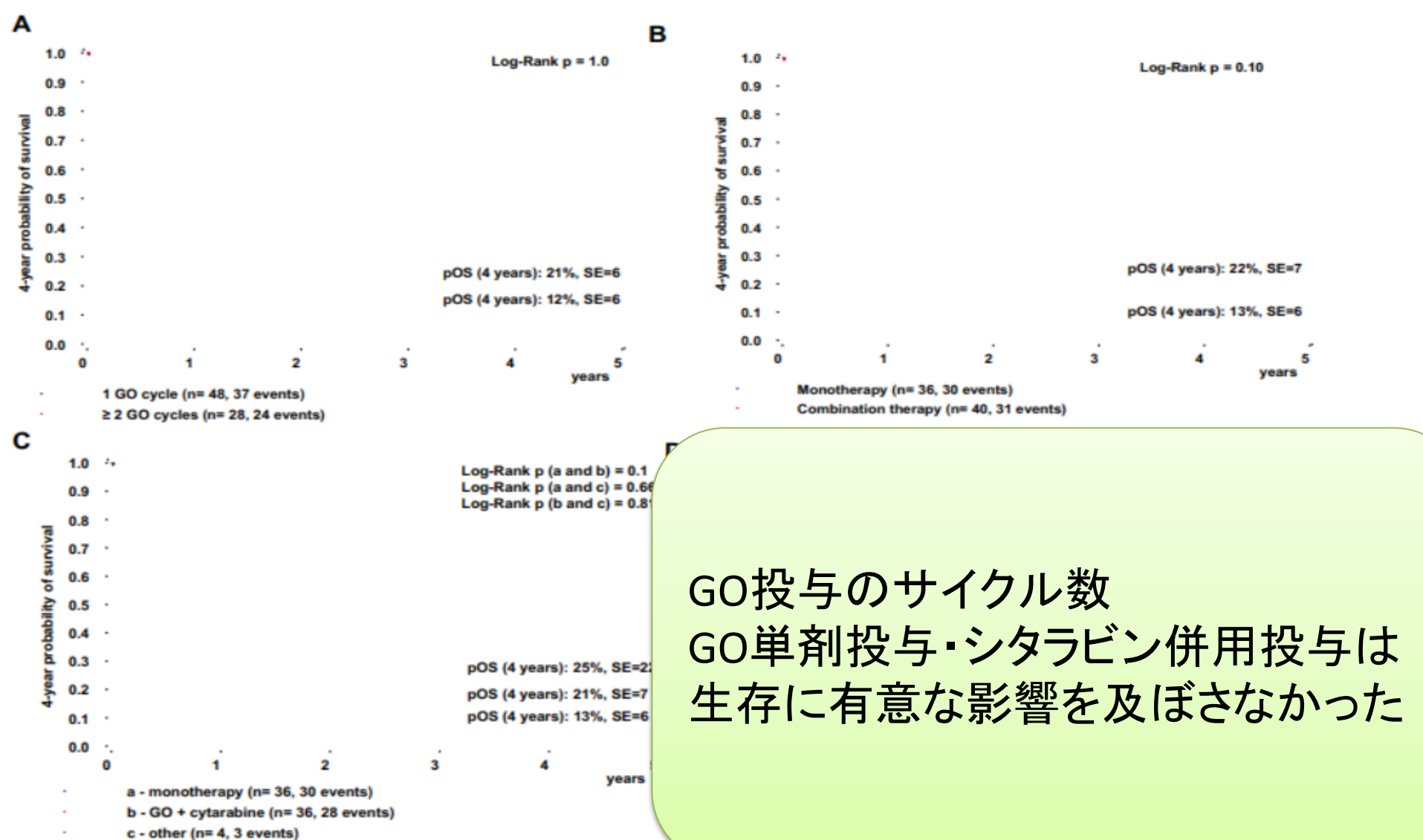


GO治療前の疾患状態に関する患者群と比較すると、最初の後期再発群は4年生存率が $48 \pm 16\%$

⇒最初の早期再発群(4年: $12 \pm 5\%$ 、 $p = 0.03$)および2回目・それ以上の再発群/2次性AML群(4年生存率: $10 \pm 9\%$ 、 $p = 0.02$)と比較して有意に高かった。

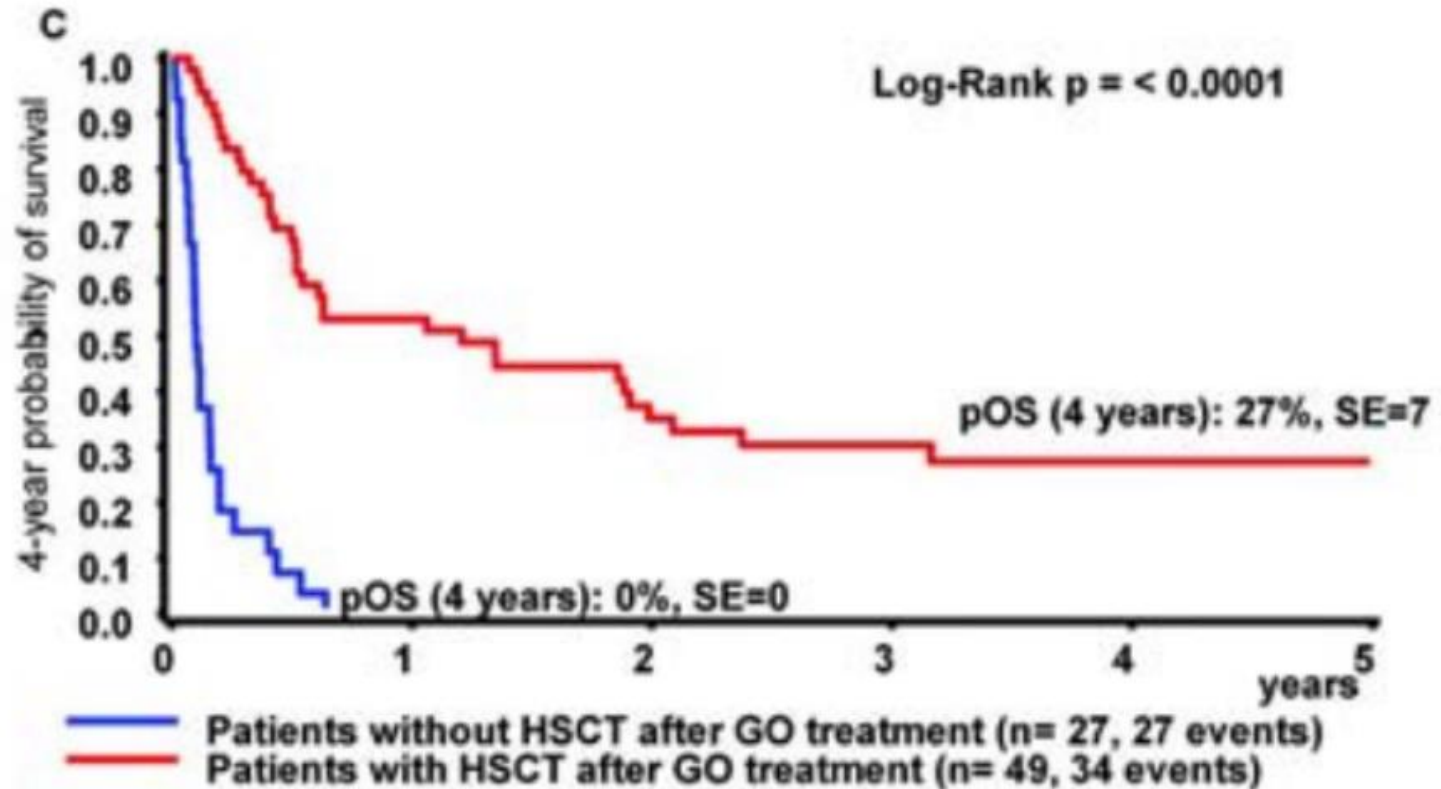
RESULT

Outcome.



RESULT

Outcome.



4年生存率は、
造血幹細胞移植(HSCT)を受けた患者では27±7%、
受けてない患者では0%であった。(p < 0.0001)

DISCUSSION

- 再発/難治小児AMLの治療における主要な目標は、完全寛解を達成し、その後HSCTに進むための新たな治療選択肢を開発すること。
- 本研究は、再発性/難治性AML患者のGO治療の結果を評価した他の研究と比較して、規模が大きい

DISCUSSION

- 2005年に、Arceci らは、難治性AMLを患う小児10例および再発性AMLを患う小児19例について、単剤としてのGO治療の効果を研究

⇒難治性で30%、再発性で26%の奏効率を示した。

Blood. 2005;106(4):1183-1188.

- 2006年に、Brethonらは、難治性(3人)および再発(9人)の小児におけるAMLで、GO単独療法の結果を調べた。

⇒結果としてHSCTを行う患者においてCR率が25%であることを示した。

BMC Cancer. 2006;6:172.

- 2008年の、Brethonらは、再発性または難治性のAMLの小児においてシタラビンに加えて、GO併用療法を行った。⇒奏効率がより高かった(CRが52%)

Br J Haematol. 2008;143(4):541-547.

DISCUSSION

- 本研究：VOD率は4%。
- VODの頻度は、他試験で事象なしから10～24%まで幅広く報告。
- VOD発生率は、GOの単回用量と直接的に関連し、GO単剤療法として投与された場合により高くなる。
- GO単剤療法と併用療法の上に生存の差がない



GO投与をシタラビンなどの他の薬剤と併用することで合併症を予防するのに役立つ可能性がある

DISCUSSION

Limitation

制限

本研究は、後ろ向きであり、対象群が欠如している

DISCUSSION

Conclusion

本研究は、GOが小児の再発性/難治性AMLにおいて、
重大な有害事象なく、芽球減少をきたし、
HSCTへと進めるのに有効であることを証明した



大規模な前向きランダム化試験において
理想的に証明されるべきである



第III相多施設臨床試験(EudraCT: 2010-018980-41)で、再
発性/難治性の小児AMLの最前線治療にGOが含まれた。