



Autologiczne przeszczepienie szpiku jako innowacyjna metoda leczenia stwardnienia rozsianego

Dr hab. n. med. Emilian Snarski

07.04.2018 Warszawa



O czym będzie ta prezentacja?

1. Przeszczepienie komórek – jak to działa w stwardnieniu rozsianym?
2. Aktualne wyniki zastosowania autologicznych przeszczepień szpiku (**AHSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation**) w leczeniu stwardnienia rozsianego:
 - A) Leczenie chorych w Polsce
 - B) III i dalsze linie leczenia
 - C) I linia leczenia
 - D) II linia leczenia
3. Przyszłość przeszczepiania szpiku w stwardnieniu rozsianym – co nas czeka...



Jak autologiczne przeszczepienie szpiku ma leczyć stwardnienie rozsiane?

Stwardnienie rozsiane chorobą układu odpornościowego

Autologiczne przeszczepienie szpiku to 3 etapowy proces:

- 1) Pobranie komórek macierzystych krwiotwórczych
- 2) Podanie chemioterapii – immuno lub mieloablacja (pierwsze układ odpornościowy, drugie to łącznie z częścią komórek macierzystych) – zniszczenie układu odpornościowego oznacza zniknięcie komórek wywołujących chorobę
- 3) Podanie własnych komórek macierzystych krwiotwórczych – z nich odrasta nowy układ odpornościowy, nowy oznacza w tym wypadku zdrowy

Czy jest to wyleczenie? Czy jest to zalecenie?



Jest stan zapalny – jest odpowiedź

Autologiczne przeszczepienie szpiku działa tylko na komórki układu odpornościowego – chemioterapia niszczy te które aktywnie się dzielą...

Im bardziej nasilony proces zapalny – tym silniejsza odpowiedź

Kiedy stosować – przy aktywnym procesie w OUN – RRMS

Kiedy nie zadziała – kiedy w OUN przeważa degeneracja – PPMS i SPMS

Richard Burt: „No inflammation – no response”



Autologiczne przeszczepienie szpiku = przeszczepienie komórek krwiotwórczych

Etapy procedury

1. Pobrać komórki macierzyste
2. Podać choremu chemioterapię
3. Podać komórki macierzyste





Autologiczne przeszczepienie szpiku = przeszczepienie komórek krwiotwórczych

Jaka chemioterapia jest najlepsza?

Cyklofosfamid?

Busulfan?

Melfalan?

Fludarabina?

ATG?

Czy istotna jest penetracja leków do
OUN?





Autologiczne przeszczepienie szpiku = przeszczepienie komórek krwiotwórczych





Ankieta – www.menti.com >> 490699

1. Od której linii leczenia najszybciej rozważyłbym AHSCT w zależności od sytuacji klinicznej chorego?
 - A) I linia
 - B) II linia
 - C) III linia
 - D) Nie zastosowałbym AHSCT w leczeniu stwardnienia rozsianego

[Ankieta >>>> 490699](https://www.menti.com)



Stwardnienie rozsiane – III linia leczenia i później....

1. Szereg badań w ostatnich 20 latach, w których wykonywano początkowo przeszczepienia u chorych, u których zawiodło inne leczenie.
2. Wybrałem wyniki 5 ośrodków

Table 1 Studies about AH SCT in MS

	Patients (n)	EDSS	Mobilization	Conditioning regimen	Outcome		Death
					FU	PFS (%)	
Kozak et al. [54]	33	5.0–8.0	Cy + G-CSF	BEAM + ATG or CD34 selection	5	70	0
Openshaw et al. [13]	5	5.5–7.5	G-CSF	Busulfano + Cy + ATG + CD34 selection	1.8	40	1
Nash et al. [7]	26	5.0–8.0	G-CSF	TBI + Cy + ATG + CD34 selection	3	73	1
Burt et al. [10]	21	3.0–8.0	G-CSF or Cy + G-CSF	TBI + Cy	1.8	61	0
Ni et al. [55]	21	5.0–9.5	Cy + G-CSF	BEAM + ATG + CD34 selection or TBI + Cy + ATG + CD34 selection	3.5	75	2
Xu et al. [23]	22	4.5–7.5	G-CSF	BEAM + CD34 selection	5	77	0
Samijn et al. [12]	14	5.5–6.5	BOM	TBI + Cy + ATG	3	36	0
Freedman et al. [14]	17	3.0–6.0	Cy + G-CSF	Busulfano + Cy	3	75	0
Shevchenko et al. [22]	45	1.5–8.0	Cy + G-CSF	BEAM + ATG	6	72	0
Saiz et al. [26]	14	4.5–6.5	Cy + G-CSF	BNCU + Cy + ATG + CD34 selection	6	62.5	0
Burt et al. [28]	21	2.0–5.5	Cy + G-CSF	Cy + alemtuzumab or Cy + ATG	3	100	0
Hammerschlack et al. [19]	41	3.0–6.5	Cy + G-CSF	BEAM + ATG or Cy + ATG	2.5	58.5 (EFS)	3
Krasulova et al. [21]	26	2.5–7.5	Cy + G-CSF	BEAM + ATG or BEAM + CD34 selection or BEAM + ATG + CD34 selection	6	29.2	0
Fassas et al. [15]	35	4.5–8.0	Cy + G-CSF	BEAM + CD34 selection or BEAM + ATG o Busulfano	15	25	2
Shevchenko et al. [27]	95	1.5–8.0	G-CSF	BM o miniBEAM +/- ATG	5	82	0
Mancardi et al. [24]	74	3.5–9	Cy + G-CSF	BEAM + ATG	5	66	2
Chen et al. [18]	25	3.0–9.5	Cy + G-CSF	BEAM + ATG + CD34 selection	9	48	2
Bowen et al. [56]	26	5.0–8.0	G-CSF	TBI + Cy + ATG + CD34 selection	6	44	1
Burman et al. [20]	48	1.0–8.5	Cy + G-CSF	BEAM + ATG or Cy + ATG	5	77	0
Nash et al. [25]	25	3.0–5.5	G-CSF	BEAM + ATG + CD34 selection	3	91	0
Burt et al. [33]	145	2.0–6.0	Cy + G-CSF	Cy + alemtuzumab or Cy + ATG	4	87	0
Shevchenko et al. [32]	99	1.5–8.0	G-CSF	BM or miniBEAM +/- ATG	8	83	0

Neurol Sci. 2016 Jun;37(6):857-65.

Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: 20 years of experience. Currò D, Mancardi G.

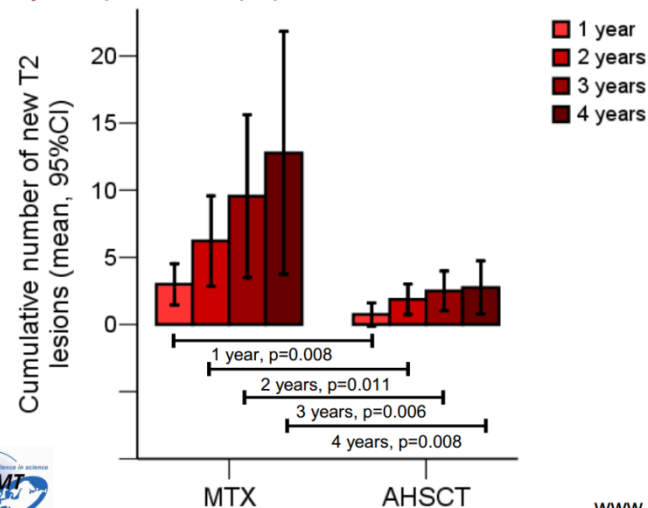


ASTIMS – badanie europejskie

1. Badanie randomizowane
2. AHSCT vs Mitoxantron
3. Badanie oparte na niewielkiej liczbie chorych – i przerwane przedwcześnie z powodu niskiej rekrutacji (21 chorych)
4. Udział 7 ośrodków

Cumulative number of new T2 MRI lesions over 1,2,3 4 years

Primary endpoint, ITT population



www.astims.org



AHSCT in MS – Richard Burt, Chicago

1. Badanie I/II fazy, seria przypadków
2. 21 chorych, 151 chorych
3. Kwalifikacja – po interferonie (ale 2-5 leków przed AHSCT)
4. Kondycjonowanie – Cyklofosfamid i ATG (lub alemtuzumab)
5. Punkty końcowe po 3 latach – przeżycie bez progresji i status EDSS
6. Po 36 miesiącach – 87-100% chorych bez progresji (poprawa EDSS (81% powyżej 1 punkta) lub stabilny EDSS)

JAMA. 2015 Jan 20;313(3):275-84.
Association of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation with neurological disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.
Burt RK et al.

Lancet Neurol. 2009 Mar;8(3):244-53.
Autologous non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study.
Burt RK et al.



AHSCT in MS – Attkins, Ottawa

1. Badanie II fazy
2. 24 chorych
3. Kwalifikacja – po 1 leku (42%), po 2 lekach (29%), po 3 lub więcej (29%)
4. Kondycjonowanie – Busulfan, Cyklofosfamid i ATG, selekcja CD34+
5. Punkty końcowe po 3 latach – przeżycie bez progresji i nowe zmiany w MRI

Stwardnienie rozsiane – wyniki leczenia przeszczepieniem szpiku

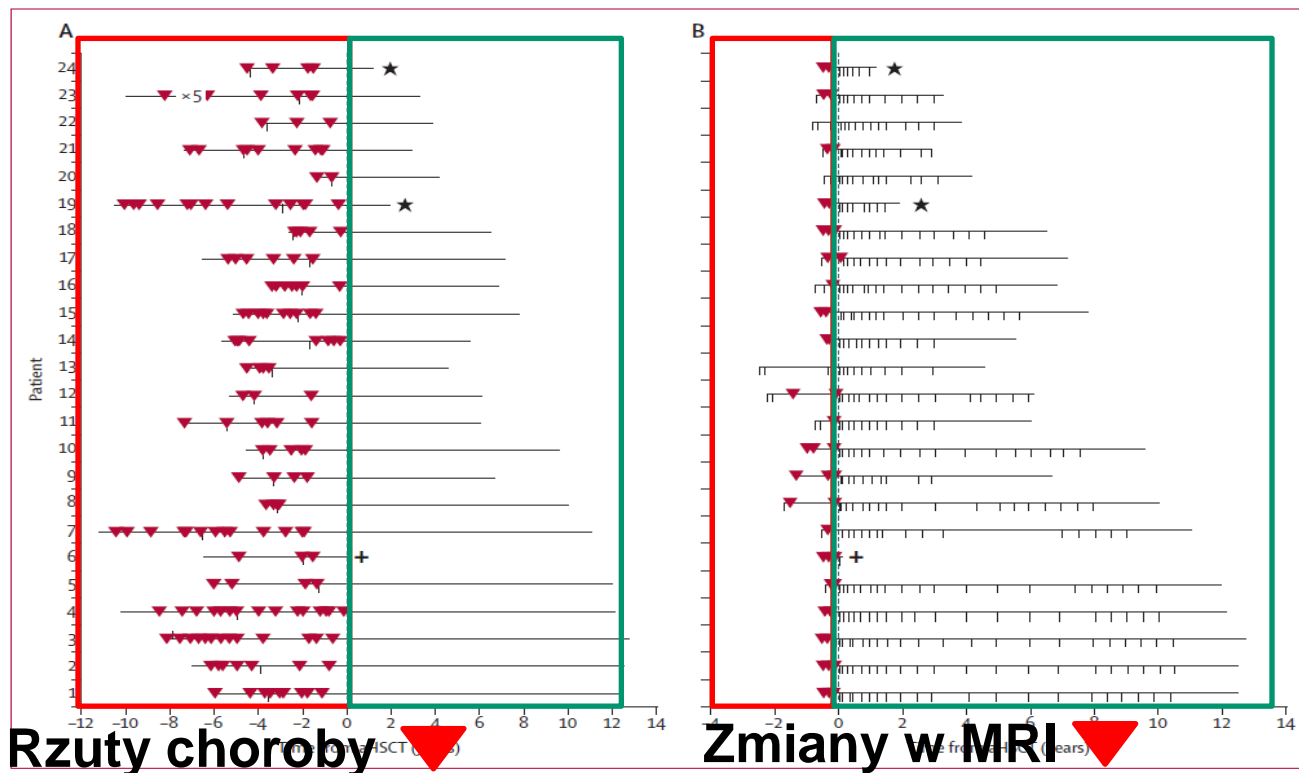


Figure 2: Timeline of clinical relapses (A) and active MRI scans (B)

Brak aktywności choroby nawet przez 12 lat po przeszczepieniu szpiku

Jedynе leczenie z poprawą EDSS



III linia leczenia Przeszczepianie szpiku w Katowicach

1. Ponad 100 chorych leczonych przeszczepieniami w ostatnich 4-5 latach
2. Opublikowane 2 artykuły o przeszczepieniach
 - A) Kryteria kwalifikacji – RRMS i przypadki o bardzo agresywnym przebiegu – zazwyczaj co najmniej po 2 liniach leczenia
 - B) Wyniki mobilizacji
3. Nie ma publikacji na temat klinicznych wyników przeszczepień

Szczechowski L, Śmitowski M, Helbig G, Krawczyk-Kuliś M, Kyrzcz-Krzemień S. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) for aggressive multiple sclerosis - whom, when and how. 2016 Int J. Neuroscience

Kyrzcz-Krzemień S, Helbig G1, Torba K, Kocłęga A, Krawczyk-Kuliś M. Safety and efficacy of hematopoietic stem cells mobilization in patients with multiple sclerosis. Hematology. 2016 Feb 24:1-4.



Badanie NFZ, Warszawa, Katowice

„Real World Data”

1. Badanie oparte na dany NFZ (400 000 pacjento-lat)
2. Pierwsze tego typu badanie na świecie – porównanie 102 chorych po przeszczepieniach z około 40 000 chorych leczonych konwencjonalnie (dane o wszystkich kosztach NFZ – niestety bez informacji o lekach z badań klinicznych)
3. Analiza danych ciągle trwa.
4. Wstępne wyniki: **tylko 3 dawki leków (DMD) u 102 chorych po przeszczepieniu, średnie wydatki NFZ na chorego przed AHSCT około 20 000 PLN na rok, i około 3500 na rok po AHSCT.**
5. Pierwsze dane z systemu opieki zdrowotnej potwierdzające to co wynika z badań klinicznych – brak konieczności przyjmowania DMD po AHSCT

plakat A083 Katarzyna Orlewska et al. EBMT 2017 Lisbon



Stwardnienie rozsiane – III linia leczenia

1. Podsumowując wyniki 5 przedstawionych badań:

-W sumie ponad 300 chorych

-Brak progresji choroby u chorych, u których nieskuteczne były inne metody leczenia – poprawa EDSS utrzymująca się nawet do 12 lat po przeszczepieniu (maksymalny czas obserwacji w badaniach)

-Poprawa EDSS – 35%-81% chorych

-Brak nowych zmian w OUN po 3-4 latach 80-100% chorych



NEDA – łatwiej utrzymać przy pomocy przeszczepień niż innych metod

Multiple Sclerosis Journal

ECTRIMS
EUROPEAN COMMITTEE FOR TREATMENT
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

actrims
AMERICA'S COMMITTEE FOR TREATMENT
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

4.840 Impact Factor

[more »](#)

[Home](#) [Browse](#) [Submit Paper](#) [About](#) [Subscribe](#)

Search: keywords, title, authors, C



NEDA status in highly active MS can be more easily obtained with autologous hematopoietic stem cell transplantation than other drugs

[Maria Pia Sormani](#), [Paolo A Muraro](#), [Riccardo Saccardi](#), more...

[Show all authors](#) ▾

First Published April 26, 2016 | Research Article

Vol 23, Issue 2, 2017

[Table of Contents](#)

The no evidence of disease activity (NEDA) composite measure has emerged as one attractive new target of therapies in relapsing–remitting multiple sclerosis (RRMS), consisting of the following features: (1) no relapses, (2) no disability progression, and (3) no magnetic resonance imaging (MRI) activity (new or enlarging T2 lesions or Gd-enhancing lesions). Achievement of NEDA status in patients receiving a disease-modifying therapy (DMT) seems to be an ambitious but ideal goal for therapies in RRMS. Recently, published post hoc analyses of clinical trials reported percentages of RRMS patients maintaining the NEDA status after 2 years of therapy ranging between 13% and 46%. Long-term assessment of NEDA patients in real-life settings showed very low probability to be NEDA in the long run. Against this scenario, immunoablative therapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (aHSCT) demonstrated the potential to maintain a much higher proportion of NEDA patients at 2 years (ranging from 78% to 83%) and also at 5 years (ranging from 60% to 68%). This is even more relevant when considering that MS patients who underwent aHSCT are much more active than patients usually enrolled in clinical trials. The emerging evidence of the efficacy of this therapeutic approach in early aggressive and treatment-resistant RRMS calls for the organization of a randomized comparative trial to fully evaluate the risk–benefit profile of aHSCT in patients with highly active MS not responding to DMTs.

Sormani MP et al. NEDA status in highly active MS can be more easily obtained with autologous hematopoietic stem cell transplantation than other drugs. *Mult Scler.* 2017 Feb;23(2):201-204. doi: 10.1177/1352458516645670.



Bezpieczeństwo – Jakie jest prawdziwe ryzyko różnych rodzajów terapii MS?

1. Nie ma silnej immunosupresji bez efektów ubocznych
2. Największe publikacje jednośrodkowe:
 - 0% śmiertelności około przeszczepieniowej
 - Clinica Ruiz in Mexico 0/286
 - Chicago 0/150 i 0/83
 - Katowice 0/>100 (1 zgon przy mobilizacji – przyczyna niemożliwa do eliminacji)
 - Ottawa 1/24
3. Autoprzeszczepienie oznacza praktyczny brak konieczności stosowania leków immunosupresyjnych w przyszłości
4. Istotne są dobre procedury



Stwardnienie rozsiane Przeszczepienia ambulatoryjne

Original Paper

Acta Haematol 2017;137:214–219
DOI: 10.1159/000469655

Received: November 11, 2016
Accepted after revision: March 9, 2017
Published online: May 18, 2017

Acta
Haematologica

A Feasibility Study of the Full Outpatient Conduction of Hematopoietic Transplants in Persons with Multiple Sclerosis Employing Autologous Non-Cryopreserved Peripheral Blood Stem Cells

Guillermo J. Ruiz-Argüelles^{a-d} Andrés A. León-Peña^{a,e} Mónica León-González^{a,c}
Ana Karen Nuñez-Cortés^{a,e} Juan Carlos Olivares-Gazca^{a,c} Iván Murrieta-Alvarez^{a,c}
Jocelyn Vargas-Espinosa^{a,c} Emilio Medina-Ceballos^{a,d} Yahveth Cantero-Fortiz^{a,d}
Alejandro Ruiz-Argüelles^{b,d} Manuel A. Ruiz-Delgado^{a,b} Rodrigo J. Ruiz-Delgado^{a,b}
Guillermo Ruiz-Reyes^b Manuel Priesca-Marín^a Merari Starlight Torres-Priego^{a,f}
David Blumenkron-Marroquin^g Guillermo J. Ruiz-Delgado^{a-d}

^aCentro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, ^bLaboratorios Clínicos de Puebla, ^cUniversidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, ^dUniversidad de las Américas Puebla, and ^eBenemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México; ^fCentro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Puebla, México; ^gCentro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Puebla, México

286 pacjentów chorych na
Stwardnienie Rozsiane

Przeszczepienia w trybie
ambulatoryjnym

8 rehospitalizacji (infekcje)

100% przeżycie



Jakie ryzyko akceptują chorzy?

1. Badanie ankietowe na 180 chorych na stwardnienie rozsiane
2. Pytania:

Jak rozumieliby „wyleczenie”?

50% ankietowanych: zmniejszenie nasilenia objawów takich jak zmęczenie, porażenia, zaburzenia równowagi – satysfakcjonujące

Jaką śmiertelność leczenia są w stanie zaakceptować by osiągnąć taki cel?

81% chorych akceptowało śmiertelność $>1\%$



Stwardnienie rozsiane – przeszczepienia szpiku w I linii leczenia



Stwardnienie rozsiane – przeszczepienia szpiku w I linii leczenia

1. Grupa chorych: gwałtownie postępujące stwardnienie rozsiane prowadzące do znacznej niepełnosprawności w krótkim czasie
2. 18 chorych (Sheffield (UK), Uppsala (Szwecja), Ottawa (Kanada))
3. Kondycjonowanie BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan) + ATG
4. Wyniki:
„ Median pre-treatment Expanded Disability Status Scale (EDSS) score was 6.5 (2.0-9.5). Median follow up was 29.5 (6-118) months. Median EDSS score at the last follow up was 2.0 (0-6.5). There was a significant improvement between pre-treatment and last follow up EDSS scores ($p < 0.05$, Wilcoxon signed-rank test) No clinical relapse was observed post-AHSCT in these patients,,

EBMT 2018

THE USE OF AUTOLOGOUS HAEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN TREATMENT NAÏVE PATIENTS WITH SEVERE MULTIPLE SCLEROSIS

Joyutpal Das, John Snowden, Sona Mistry, Helen Jessop, Marjorie Bowman, Azza Ismail, Simon Bell, Mark Freedman, Harry Atkins, Joachim Burman, Basil Sharrack



Stwardnienie rozsiane – przeszczepienia szpiku w II linii leczenia



Stwardnienie rozsiane – przeszczepienia szpiku w II linii leczenia

Richard Burt

Nagroda Van Bekkum - Konferencja European Society for Blood and Marrow Transplantation

Wyniki badania MIST

RRMS, 2 rzuty choroby w 12 m-cy

Badanie randomizowane

1 Ramię – 55 chorych na DMT
(w przypadku progresji AHSCT)

2 Ramię – 55 chorych AHSCT



MIST TRIAL

Randomized stem cell protocol - **Multiple sclerosis International Stem cell Transplant Trial**

MIST has completed enrollment



Stwardnienie rozsiane – przeszczepienia szpiku w II linii leczenia

DMT: natalizumab (22), dimethyl fumarate (18), fingolimod (13) interferon (10), glatiramer acetate (8), mitoxantrone (5)

AHSCT: Cyklofosfamid 50mg/kg przez 4 dni, ATG

Czyli chory o masie ciała 75kg łącznie otrzymał: 15 gram cyklofosfamidu





Stwardnienie rozsiane – przeszczepienia szpiku w II linii leczenia

Progresja choroby po roku:

1. DMT 31/51 >> 31 przeszło do AHSCT
2. AHSCT 1/52

EDSS po 1 roku („zaślepiiony” neurolog):

1. DMT 3,3>>3,9
2. AHSCT 3,4>>2,4

Ratunkowy AHSCT po DMT 5,2>>2,6

Wyniki i prezentacja dostępne na www.ebmt2018.org





Stwardnienie rozsiane – przeszczepienia szpiku w II linii leczenia

Prof. Richard Burt



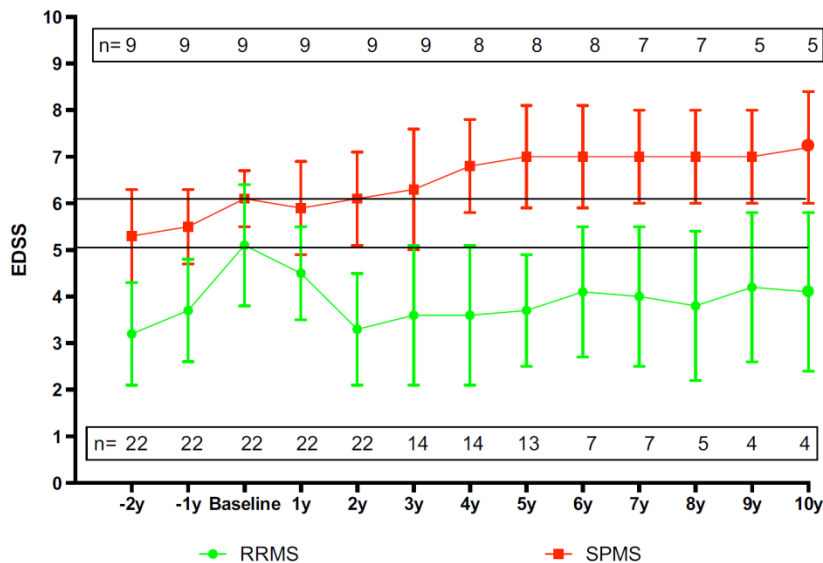
Randomized stem cell protocol - **Multiple sclerosis International Stem cell Transplant Trial**

MIST has completed enrollment

Chętnie przyjechałby do Polski by wygłosić wykład



Stwardnienie Rozsiane – wyniki długoterminowe AHSCT



Długoterminowe zapobieganie progresji pomimo rzutów choroby w formie remitująco-nawracającej (RRMS), brak wpływu na stan chorych w formie wtórnie postępującej



Stwardnienie Rozsiane – co można poprawić w przeszczepieniach szpiku



Stwardnienie Rozsiane – co można poprawić w przeszczepieniach szpiku

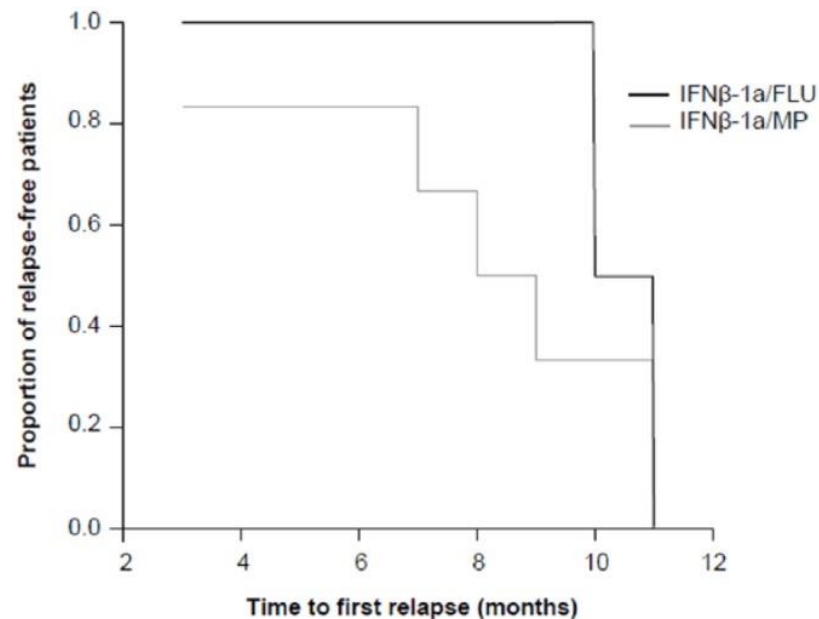
Skuteczność i bezpieczeństwo kondycjonowania:

1. Leki lepiej penetrujące do OUN np.:
-Fludarabina w kondycjonowaniu

Np. Fludarabina + Cyklofosfamid

Dlaczego:

- 1) Większa skuteczność przeciwko autoagresji – przeszczepienia w aplazji szpiku
- 2) Mniej powikłań
- 3) Lepsza penetracja do OUN niż Cy





Stwardnienie Rozsiane – co można poprawić w przeszczepieniach szpiku

Lepsza kwalifikacja chorych

Czym większy proces zapalny tym lepszy efekt

Zastosowanie na I/II linii leczenia – zanim pogorszy się EDSS

Możemy oczekiwać poprawy EDSS o średnio 1 punkt i średnio do stanu w jakim stanie był chory rok przed przeszczepieniem

Na jakim etapie leczenia chorzy chcieliby zostać przeszczepieni?



Ankieta – www.menti.com >> 490699

1. Od której linii leczenia najszybciej rozważyłbym AHSCT w zależności od sytuacji klinicznej chorego?
 - A) I linia
 - B) II linia
 - C) III linia
 - D) Nie zastosowałbym AHSCT w leczeniu stwardnienia rozsianego

Ankieta >> www.menti.com >> 490699



Stwardnienie rozsiane

Rola autoprzeszczepień w 2017

- A) I linia leczenia – mało danych, ale wydają się skuteczne jeżeli początek choroby jest bardzo agresywny
- B) II linia leczenia – jedno badanie randomizowane pokazujące przewagę nad wszystkimi możliwymi lekami stosowanymi aktualnie w leczeniu stwardnienia rozsianego
- C) III linia – jedno badanie randomizowane i wiele serii pacjentów pokazujących: poprawa EDSS, brak progresji EDSS nawet do 15 lat od przeszczepienia
- D) Pacjenci pediatryczni – bardzo dobre wyniki (nie prezentowane w tej prezentacji)



Podziękowania

1. Anna Kostera – Pruszczyk, Beata Zakrzewska - Pniewska
2. Andrzej Śliwczyński – Narodowy Fundusz Zdrowia
3. Sławomira Kyrz Kzemiń, Mirosław Markiewicz, Robert Liwoch, Grzegorz Helbig – Katowice
4. Michał Górka – kwalifikacja chorych do AHSCT
5. Kaja Kasarełło, Krzysztof Bogusz, Robert Wrzesień – model zwierzęcy AHSCT
6. Katarzyna Orlewska – analiza danych NFZ
7. Weronika Chacińska, Marta Brzostowska, Monika Nojszewska, Aleksandra Podlecka – Piętowska – badanie ankietowe



Autologiczne przeszczepienie szpiku jako innowacyjna metoda leczenia stwardnienia rozsianego

Dr hab. n. med. Emilian Snarski

07.04.2018 Warszawa