

Salvage-Therapie bei ALL: Mini-Chemo plus zielgerichtete Therapien verlängert Überleben

Datum: 11.12.2023

Original Titel:

Results of salvage therapy with mini-hyper-CVD and inotuzumab ozogamicin with or without blinatumomab in pre-B acute lymphoblastic leukemia

Kurz & fundiert

- Phase-II-Studie: Salvage-Therapie mit niedrig dosierter Chemotherapie (Mini-Hyper-CVD), Inotuzumab-Ozogamicin mit/ohne Blinatumomab bei ALL
- Vollständiges Ansprechen auf Behandlung bei 63 % der Patienten
- Höhere 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate mit zusätzlichem Blinatumomab

MedWiss - In der Vergangenheit wurden mit intensiver Chemotherapie als Salvage-Therapie bei rezidivierter oder refraktärer ALL keine guten Ergebnisse erzielt. In einer Phase-II-Studie wurde nun eine Kombination aus niedrig dosierter Chemotherapie (Mini-Hyper-CVD) und mehreren zielgerichteten Therapien untersucht. Die Patienten erhielten neben der Chemotherapie Inotuzumab-Ozogamicin mit oder ohne Blinatumomab. Die Studie zeigte ein vollständiges Ansprechen auf die Behandlung bei 63 % der Patienten. Die zusätzliche Behandlung mit Blinatumomab war mit einer höheren 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate assoziiert.

Die Einführung von zielgerichteten Therapien hat die Behandlungsmöglichkeiten bei rezidivierter oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) deutlich verbessert. Zu diesen Therapien gehören z. B. Inotuzumab-Ozogamicin und Blinatumomab. Bei Inotuzumab-Ozogamicin handelt es sich um eine Verbindung aus einem zytotoxischen Wirkstoff und einem Antikörper. Mit Hilfe des Antikörpers kann dieses Konjugat an bestimmte Rezeptoren auf der Oberfläche von B-Lymphozyten binden, was dafür sorgt, dass der Wirkstoff ins Zellinnere aufgenommen wird. Hier kann dieser gezielt seine Wirkung entfalten. Bei Blinatumomab handelt es sich um einen sogenannten bispezifischen Antikörper, der sowohl an einen Rezeptor auf der Oberfläche von B-Lymphozyten als auch an einen auf T-Zellen (Immunzellen) binden kann. Indem Blinatumomab an beide Zelltypen bindet, wird die T-Zelle aktiviert und kann den malignen B-Lymphozyten „angreifen“.

Rettungstherapie bei aktueller lymphatischer Leukämie: Mini-Chemo + zielgerichtete Therapie?

In einer Phase-II-Studie wurde die Wirksamkeit einer Salvage-Therapie („Rettungstherapie“) mit niedrig dosierter Chemotherapie (Mini-Hyper-CVD) in Kombination mit Inotuzumab-Ozogamicin und

mit oder ohne Blinatumomab untersucht. Für die Studie erhielten 68 Patienten (erste Gruppe) die niedrig dosierte Chemotherapie in Kombination mit Inotuzumab-Ozogamicin für die ersten vier der insgesamt acht Chemotherapiezyklen. Für die folgenden 42 Patienten (zweite Gruppe) wurde die Inotuzumab-Ozogamicin-Dosis reduziert und fraktioniert und die Chemotherapie wurde von acht auf vier Zyklen reduziert. Auf die Behandlung folgten vier Zyklen mit Blinatumomab.

Phase-II-Studie mit 110 ALL-Patienten

Von den insgesamt 110 behandelten Patienten sprachen 91 (83 %) auf die Behandlung an. Ein vollständiges Ansprechen wurde bei 69 Patienten (63 %) festgestellt. Bei 75 Patienten war keine messbare Resterkrankung nachweisbar. Das durchschnittliche 3-Jahres-Gesamtüberleben lag insgesamt bei 17 Monaten, die 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei 40 %.

- 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate: 40 % (95 % Konfidenzintervall, KI: 30 - 49 %)

Beide Therapieansätze zeigen Wirksamkeit

Die Studie zeigte eine höhere Gesamtüberlebensrate bei dem Therapieansatz mit Blinatumomab ($p = 0,16$).

- 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate erste Gruppe: 34 % (95 % KI: 23 - 45 %)
- 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate zweite Gruppe: 52 % (95 % KI: 36 - 66 %)

Ziel des zweiten Behandlungsansatzes war es, neben der Erhöhung der Wirksamkeit und Sicherheit auch den Abstand zwischen der letzten Inotuzumab-Ozogamicin-Dosis und einer möglichen allogenen Stammzelltherapie zu vergrößern. Dadurch sollte das Risiko für das Auftreten unerwünschter Ereignisse reduziert werden. Eine Tendenz hierfür zeigte sich auch in der Studie: Während in der ersten Gruppe bei 13 % der Patienten nach der Transplantation das sinusoidale Obstruktionssyndrom (SOS) auftrat war, dies bei nur 2 % der Patienten in der zweiten Gruppe der Fall.

Höhere Gesamtüberlebensrate mit Blinatumomab

Die Autoren schlussfolgerten, dass die Salvage-Therapie mit niedrig dosierter Chemotherapie, Inotuzumab-Ozogamicin, mit oder ohne Blinatumomab, Wirksamkeit bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL zeige. Die Zugabe von Blinatumomab sei zudem mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert.

Referenzen:

Kantarjian H, Haddad FG, Jain N, Sasaki K, Short NJ, Loghavi S, Kanagal-Shamanna R, Jorgensen J, Khouri I, Kebriaei P, Alvarado Y, Kadia T, Paul S, Garcia-Manero G, Dabaja B, Yilmaz M, Jacob J, Garriss R, O'Brien S, Ravandi F, Jabbour E. Results of salvage therapy with mini-hyper-CVD and inotuzumab ozogamicin with or without blinatumomab in pre-B acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol.* 2023 May 2;16(1):44. doi: 10.1186/s13045-023-01444-2 . PMID: 37131217 ; PMCID: PMC10155451.