

Neue Medikamente

Akute lymphoblastische Leukämie

Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie, die eine refraktäre Erkrankung oder ein Rezidiv nach der initialen Therapie bekommen, haben eine schlechte Prognose. Durch den Einsatz neuer Therapien mit Antikörper-Konjugaten oder Immuntherapien konnte die Prognose deutlich verbessert werden; auch mit dem Ziel eine komplette Remission zu erreichen und die Patienten einer allogenen Stammzell-Transplantation zuzuführen.



Les patients atteints de leucémie lymphoblastique aiguë qui reçoivent une maladie réfractaire ou une rechute après le traitement initial ont un mauvais pronostic. L'utilisation de nouvelles thérapies avec des conjugués d'anticorps ou des immunothérapies a considérablement amélioré le pronostic, également dans le but d'obtenir une rémission complète et d'alimenter les patients à la transplantation de cellules souches allogéniques.

Die Akute Lymphoblastische Leukämie (ALL) ist eine seltene Neoplasie lymphoider Vorläuferzellen. Der Häufigkeitsgipfel liegt im Kindesalter. Die Gesamtinzidenz der ALL liegt bei 1,1/100.000 im Jahr. Der absolute Häufigkeitsgipfel liegt im Kindesalter unter 5 Jahren (5,3/100.000). Danach fällt die Inzidenz kontinuierlich ab. Bei über 50-jährigen Patienten steigt sie erneut langsam an und erreicht einen zweiten Häufigkeitsgipfel im Alter über 80 Jahren (2,3/100.000) (1,2). Die Langzeitüberlebensraten bei Erwachsenen haben sich in den letzten Jahrzehnten verbessert und liegen mit den aktuellen Therapien für Patienten bis zum Alter von 55 Jahren bei etwa 60% mit grosser Variationsbreite je nach Alters- und Risikogruppe (3).

Das Verschwinden der blastären Zellen unter die Nachweisgrenze, d.h. nicht nachweisbare minimale Resterkrankung (MRD) gemessen mittels Durchfluszytometrie oder molekularen Methoden gilt als wichtigster prognostischer Faktor bei der ALL (4). Verglichen mit Patienten, die eine molekulare Komplettremission erreichen, haben diejenigen mit molekularer Krankheitspersistenz geringere Überlebenschancen und eine kürzere Remissionsdauer, und selbst nach allogener Stammzelltransplantation ist ihre Prognose schlechter (5,6). Vor allogener Stammzelltransplantation ist es sinnvoll, auch in kompletter hämatologischer Remission (CR), die Leukämieast zu reduzieren, um nach Möglichkeit eine molekulare Remission zu erreichen. Dafür ist allerdings eine weitere Chemotherapie wenig geeignet: Mit zielgerichteten Substanzen wie Blinatumomab (einem bispezifischen CD19 Antikörper mit Bindung an T-Lymphozyten) waren die erreichten molekularen Komplettremissionsraten deutlich höher (91%) als mit einer Chemotherapie aus Methotrexat und pegylierter Asparaginase (24%) und auch höher als bei sofortiger Transplantation (75%) (7-9). Erforderlich erscheint für die Zukunft eine einheitliche Definition des MRD-Ansprechens, um vor allem die internationale Vergleichbarkeit von Studiendaten zu ermöglichen (10).

In den letzten Jahren wurden erfolgversprechende Medikamente für die Therapie der ALL entwickelt. ALL Blasten exprimieren eine Reihe



PD Dr. med.
Michael Medinger
Basel

Prof. Dr. med.
Jakob Passweg
Basel

an Oberflächenantigenen wie CD22, CD19 oder CD52, welche potentielle Targets einer Antikörper-Therapie darstellen. Eine Auswahl von Studien mit neuen Therapieoptionen werden in diesem Übersichtsartikel vorgestellt.

Rituximab

In nicht randomisierten Studien schienen Patienten mit B-ALL von dem Antikörper Rituximab zu profitieren. Das wurde jetzt in einer randomisierten Studie überprüft. Der Antikörper ist gegen das Oberflächenmolekül CD20 gerichtet, das bei 30-50 % der Blasten von Patienten mit B-ALL nachweisbar ist (1). In der französischen GRAALL-2005/R-Studie wurde bei 209 Patienten mit CD20-positiver, Philadelphia-Chromosom-negativer B-ALL (18-59 Jahre) der Nutzen von zusätzlich zur Standardchemotherapie intravenös verabreichtem Rituximab überprüft. Die Patienten erhielten vor der Chemotherapie von der Induktions- bis zur Erhaltungsphase 16-18 Infusionen des Antikörpers in einer Dosierung von 375 mg/m². Primärer Endpunkt der Studie mit einem medianen Follow-up von 30 Monaten war das ereignisfreie Überleben (11). Die Wahrscheinlichkeit für ein ereignisfreies Überleben in der Rituximab-Gruppe war um 34 % höher als in der Kontrollgruppe. Die geschätzte 2-Jahres-Rate für das ereignisfreie Überleben lag den Berechnungen zufolge bei 65 % im Vergleich zu 52 %. Der Vorteil durch Rituximab beim Parameter ereignisfreies Überleben schlug sich allerdings nicht in einem signifikant besseren Gesamtüberleben nieder. Wird bei Erwachsenen mit CD20-positiver B-ALL die Standardchemotherapie durch eine Rituximab-Behandlung ergänzt, lässt sich ein längeres ereignisfreies Überleben erreichen.

Blinatumomab

In der Behandlung von Frührezidiven und refraktären Rezidiven der B-ALL bringen Standardchemotherapien signifikant schlechtere Ergebnisse als die neuen Immuntherapien wie Blinatumomab oder Inotuzumab. Dies haben zwei internationale, randomisierte Studien belegt (7,12).

Blinatumomab ist ein bispezifischer, gegen CD19 gerichteter Antikörper, der CD3-positive T-Zellen aktiviert und die T-Zellen an die lymphatischen Blasten bindet. Blinatumomab wird wegen seiner kurzen Halbwertszeit als 4-Wochen-Dauerinfusion appliziert und zunächst

mit einer niedrigeren Dosis gestartet, um ein Zytokin-Release-Syndrome zu vermeiden. Nach einer Woche erfolgt eine Dosiserhöhung. Blinatumomab wurde in einer Kohorte von prognostisch ungünstigen Frührezidiven bzw. refraktären Rezidiven randomisiert mit einer Standard-Chemotherapie verglichen, die verschiedene Standard-Chemotherapien-basierte Regime beinhaltete (7). Die Remissionsrate lag bei 44% für Blinatumomab und 25% für die Standardtherapie. 76% der Patienten erreichten sogar eine molekulare Remission im Vergleich zu 48% der Chemotherapie-Patienten. Die medianen Überlebenszeiten lagen bei 7,7 versus 4,0 Monaten und zeigten für Blinatumomab ein signifikant besseres Ergebnis (7). Auch die Verträglichkeit der Antikörpertherapie war in einigen Aspekten besser als die der Standardtherapie z.B. im Hinblick auf die Inzidenz schwerer Zytopenien oder Infektionen. Als prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf Blinatumomab kann der Grad der Knochenmarkinfiltration herangezogen werden. Patienten mit einem Blastenanteil unter 50% erreichten eine Ansprechrate von 65% im Vergleich zu 34% bei einer Infiltration über 50%. Eine Reduzierung der Blastenzahl vor Beginn der Blinatumomabtherapie durch eine Vorphase-Therapie erscheint daher sinnvoll. Eine vergleichbare Wirksamkeit wie bei Philadelphia-Chromosom-negativer (Ph-) ALL wurde mit einer Ansprechrate von 36% auch bei Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) ALL gesehen (13,14). Als spezielle Risiken sind neben dem Zytokin-Release-Syndrom neurologische Ereignisse relevant für den Einsatz von Blinatumomab. In der randomisierten Studie traten bei 9% der Patienten neurologische Ereignisse (\geq Grad III nach CTCAE) nach Blinatu-

momab im Vergleich zu 8% unter Chemotherapie auf (7). Die Art der Ereignisse unterschied sich allerdings. Neurologische Events nach Blinatumomab können sich z.B. als Tremor, Symptome einer Enzephalopathie wie Aphasie, Verwirrtheit oder selten Krampfanfälle manifestieren. Regelmässige Schriftproben können zur frühzeitigen Identifikation herangezogen werden. Die Ereignisse sind in der Regel vollständig reversibel. Der frühzeitige Einsatz von Dexamethason soll das Auftreten von schweren Events verhindern, die zu einer Therapieunterbrechung führen würden. Die Ansprechraten und Langzeitergebnisse mit Blinatumomab sind noch deutlich besser, wenn die Substanz im molekularen Therapieversagen oder molekularem Rezidiv eingesetzt wird. Bei Patienten mit MRD über 10^{-3} in Erstremission oder nachfolgender Remission wurden molekulare Remissionsraten von 78% berichtet. Das mediane Überleben lag bei 36 Monaten und Patienten, die molekular auf die Blinatumomab-Therapie ansprachen, hatten eine signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten ohne Ansprechen (14).

Inotuzumab Ozogamicin

Das gegen das CD22-Antigen gerichtete Immunkonjugat Inotuzumab Ozogamicin ist mit dem Zellgift Calicheamicin konjugiert und hat bei rezidivierten oder refraktären ALL Patienten ein deutlich besseres Ansprechen gezeigt als eine Standardchemotherapie alleine (12); es erhöht vor allem die Chancen, eine allogene Stammzelltransplantation durchzuführen, durch die sich die 2-Jahres-Überlebensrate von 29% auf 39% erhöhen lässt. Die Substanz wurde in der Zulassungsstudie bei einer Gruppe von Rezidivpatienten untersucht, die auch

Terminanzeige

Orphan Malignancies Seminar 2018

Am 6. September 2018 findet erneut das Orphan Malignancies Seminar statt. Unter dem Titel «Rare common cancers» – klinische Herausforderungen bei Prostata- und Mammakarzinom-Subtypen» versammeln sich renommierte Expertinnen und Experten im Marriott Hotel Zürich. Das Seminar wird unter dem Patronat der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) durchgeführt.

Folgende Referate und Fallpräsentationen werden im Rahmen des Seminars 2018 stattfinden:

Wenn es nicht einfach ein «Adenokarzinom» ist: seltene Subtypen von Prostata- und Mammakarzinom
(Prof. Dr. med. Rainer Grobholz, Kantonsspital Aarau)

Seltene Mammakarzinom-Subtypen: die klinische Sicht
(Prof. Dr. med. Stefan Aebi, Luzerner Kantonsspital)

Fallpräsentationen: Mammakarzinom
(Moderation: PD Dr. med. Richard Cathomas / Prof. Dr. med. Frank Stenner)

Seltene Prostatakarzinom-Subtypen: die klinische Sicht
(PD Dr. med. Arnoud Templeton, St. Claraspital Basel)

Fallpräsentationen: Prostatakarzinom
(Moderation: PD Dr. med. Richard Cathomas / Prof. Dr. med. Frank Stenner)

Update Fallpräsentationen der letzten Jahre
(Moderation: PD Dr. med. Richard Cathomas / Prof. Dr. med. Frank Stenner)

Zeit: 14:00 – 17:45 Uhr

Lokalität: Marriott Hotel, Neumühlequai 42, 8006 Zürich

Spätrezidive beinhalteten. Zwei Drittel der Patienten wurden in erster Salvage behandelt und Patienten mit hoher peripherer Blastenzahl (> 10.000/µl) wurden ausgeschlossen (12). In einer randomisierten Studie wurde Inotuzumab mit Hochdosis-Cytarabin-basierten Chemotherapien verglichen. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Vorteil der Antikörpertherapie gegenüber der Standard-Chemotherapie im Hinblick auf die Remissionsrate. Für Inotuzumab wurde mit 81% eine signifikant höhere Remissions-Rate als für die Standardtherapie mit 29% erreicht. 78% versus 28% der Patienten mit Remission erreichten bei Bestimmung mit Flow-Zytometrie einen negativen MRD-Status. Während sich das mediane Überleben (7.7 versus 6.7 Monate) nicht signifikant unterschied, erreichten Patienten nach Inotuzumab ein signifikant höheres Überleben von 23% nach 2 Jahren im Vergleich zu 10% mit der Chemotherapie. Ein höherer Anteil der Patienten nach Inotuzumab konnte einer nachfolgenden Stammzelltransplantation zugeführt werden (41% vs 11%) (12). Die Ansprechraten waren bei Ph- und Ph+ ALL vergleichbar. Die Therapie mit Inotuzumab war gegenüber der Standardtherapie z.B. im Hinblick febrile Neutropenien in einigen Aspekten besser verträglich. Als spezifische Nebenwirkung wurde das Risiko einer Venocclusive Disease (VOD) beschrieben, die bei 9% (>= Grad III CTCAE) der Patienten entweder direkt nach Therapie oder nachfolgender Stammzelltransplantation beobachtet wurde, während die Inzidenz nach Standardtherapie bei 1% lag (12). Mögliche Risikofaktoren für das Auftreten von VOD waren in einer studienübergreifenden Multivariat-Analyse die Konditionierung mit zwei alkylierenden Substanzen und eine erhöhte Bilirubinkonzentration vor Transplantation (15).

Chimeric-Antigen-Receptor-T-Zellen (CAR-T)

Eine weitere neue Therapieoption ist der Einsatz gentechnisch veränderter T-Zellen. Diese sog. Chimeric-Antigen-Receptor-T-Zellen (CAR-T) werden aus T-Zellen der Patienten ex-vivo hergestellt und dabei mit einem Antigen-Rezeptor gegen Oberflächen-Marker von Leukämiezellen sowie verschiedenen Signaltransduktions-Elementen versehen (16). Erste Ergebnisse mit gegen CD19 gerichteten CAR-Ts, die überwiegend an pädiatrischen Patienten und gemischten Kollektiven von Patienten mit zytologischem Rezidiv und molekularem Rezidiv erhoben wurden, sind vielversprechend. Kürzlich wurden Daten einer ersten internationalen Zulassungsstudie mit CD19-gerichteten CARs bei pädiatrischen und jungen Erwachsenen ALL-Patienten (bis 25 Jahre) publiziert. Die CR-Rate lag bei 83%. Ca. 20% der Patienten entwickelten ein schweres Zytokin-Release-Syndrom und 21% ein

neuropsychiatrisches Event vom Grad III-IV (17). CTL019 (Kymriah®) wurde von der FDA im August 2017 für die Behandlung der rezidivierten und refraktären ALL bei Patienten mit bis 25 Jahre zugelassen. Bei erwachsenen Patienten liegen noch begrenzte Daten vor und weitere Studien sollen durchgeführt werden. Sicherlich wird diese Behandlung hoch spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben v.a. um ein adäquates Management der Nebenwirkungen zu gewährleisten (18).

Auf die Kosten dieser neuen Therapien sei hier nicht eingegangen, dies ist an anderer Stelle ausführlich diskutiert worden, diese sind aber sehr hoch.

PD Dr. med. Michael Medinger

Prof. Dr. med. Jakob Passweg

Klinik für Hämatologie und Innere Medizin

Universitätsspital Basel

Petersgraben 4, 4031 Basel

michael.medinger@usb.ch

+ **Interessenskonflikt:** Die Autoren deklarieren keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel

Messages à retenir

- ◆ De nouvelles thérapies immunitaires/chimiothérapeutiques améliorent la réponse/survie.
- ◆ Une bonne réponse est également possible chez les patients récidivistes et réfractaires dans le but d'offrir aux patients une greffe de cellules souches allogéniques.
- ◆ Les nouvelles associations, également en thérapie primaire, devraient être identifiées dans les études prospectives

Take-Home Message

- ◆ Neue Immun-/Chemotherapien verbessern das Ansprechen/Überleben
- ◆ Auch bei rezidivierten und refraktären Patienten ist ein gutes Ansprechen möglich mit dem Ziel, den Patienten einer allogenen Stammzellentransplantation zuzuführen
- ◆ Neue Kombinationen, auch in der Primärtherapie, sind im Rahmen prospektiver Studien zu eruieren

Literatur

1. Gökbuget N. Treatment of Older Patients with Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Drugs Aging* 2018;35:11-26.
2. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2013; 381:1943-1955.
3. Sant M, Miniccozzi P, Mounier M, Anderson LA, Brenner H, Hollecsek B, Marcos-Gragera R, Maynadié M, Monnereau A, Osca-Gelis G, Visser O, De Angelis R; EURO-CARE-5 Working Group. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO-CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:931-942.
4. Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010:7-12.
5. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Basak GW, Bonini C, Duarte R, Dufour C, Kröger N, Kuball J, Lankester A, Montoto S, Nagler A, Snowden JA, Styczynski J, Mohty M; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* 2018 Mar 14. doi: 10.1038/s41409-018-0153-1. [Epub ahead of print]
6. Dhédin N, Huynh A, Maury S, Tabrizi R, Beldjord K, Asnafi V, Thomas X, Chevalier P, Nguyen S, Coiteux V, Bourhis JH, Hichri Y, Escoffre-Barbe M, Reman O, Graux C, Chalandon Y, Blaise D, Schanz U, Lhéritier V, Cahn JY, Dombret H, Ifrah N; GRAALL group. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125:2486-2496.
7. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, Wei A, Dombret H, Foà R, Bassan R, Arslan Ö, Sanz MA, Bergeron J, Demirkan F, Lech-Maranda E, Rambaldi A, Thomas X, Horst HA, Brüggemann M, Klapper W, Wood BL, Fleishman A, Nagorsen D, Holland C, Zimmerman Z, Topp MS. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2017; 376:836-847.
8. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, Dombret H, Fielding AK, Heffner L, Larson RA, Neumann S, Foà R, Litzow M, Ribera JM, Rambaldi A, Schiller G, Brüggemann M, Horst HA, Holland C, Jia C, Maniar T, Huber B, Nagorsen D, Forman SJ, Kantarjian HM. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:57-66.

9. Kantarjian HM, Stein AS, Bargou RC, Grande Garcia C, Larson RA, Stelljes M, Gökbüget N, Zugmaier G, Benjamin JE, Zhang A, Jia C, Topp MS. Blinatumomab treatment of older adults with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia: results from 2 phase 2 studies. *Cancer* 2016;122:2178-2185.
10. van Dongen JJ, van der Velden VH, Brüggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood* 2015;125:3996-4009.
11. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F, Chevallier P, Hunault M, Boissel N, Escoffre-Barbe M, Hess U, Vey N, Pignon JM, Braun T, Marolleau JP, Cahn JY, Chalandon Y, Lhéritier V, Beldjord K, Béné MC, Ifrah N, Dombret H; for GRAALL. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375:1044-1053.
12. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, Gökbüget N, O'Brien S, Wang K, Wang T, Paccagnella ML, Sleight B, Vandendries E, Advani AS. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2016;375:740-753.
13. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, Ottmann O, Gökbüget N, Topp MS, Fielding AK, Rambaldi A, Ritchie EK, Papayannidis C, Sterling LR, Benjamin J, Stein A. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. *J Clin Oncol* 2017;35:1795-1802.
14. Gökbüget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, Diedrich H, Topp MS, Brüggemann M, Horst HA, Havelange V, Stieglmaier J, Wessels H, Hadad V, Benjamin JE, Zugmaier G, Nagorsen D, Bargou RC. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2018;131:1522-1531.
15. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Advani AS et al.: Hepatic adverse event profile of inotuzumab ozogamicin in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: results from the open-label, randomised, phase 3 INO-VATE study. *Lancet Haematol* 2017;4:e387-e398.
16. Park JH, Rivière I, Gonen M, Wang X, Sénéchal B, Curran KJ, Sauter C, Wang Y, Santomasso B, Mead E, Roshal M, Maslak P, Davila M, Brentjens RJ, Sadelain M. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:449-459.
17. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, Bader P, Vermeris MR, Stefanski HE, Myers GD, Qayed M, De Moerloose B, Hiramatsu H, Schlis K, Davis KL, Martin PL, Nemecek ER, Yanik GA, Peters C, Baruchel A, Boissel N, Mechinaud F, Balduzzi A, Krueger J, June CH, Levine BL, Wood P, Tarant T, Leung M, Mueller KT, Zhang Y, Sen K, Lebwohl D, Pulsipher MA, Grupp SA. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:439-448.
18. Fitzgerald JC, Weiss SL, Maude SL, Barrett DM, Lacey SF, Melenhorst JJ, Shaw P, Berg RA, June CH, Porter DL, Frey NV, Grupp SA, Teachey DT. Cytokine Release Syndrome After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Crit Care Med* 2017;45:e124-e131.