

Gemtuzumab ozogamicin and chemotherapy in patients with relapses and refractory acute myeloid leukemia

Sergey N. Bondarenko ¹, Olga S. Uspenskaya ², Elena V. Karyagina ³, Natalya V. Arkhipova ⁴, Evgenia I. Zhelnova ⁴, Ivan S. Moiseev ¹, Elena I. Darskaya ¹, Irina A. Samorodova ¹, Anna G. Smirnova ¹, Tatyana A. Bykova ¹, Bella I. Ayubova ¹, Elena V. Babenko ¹, Ildar M. Barkhatov ¹, Tatyana L. Gindina ¹, Alexander D. Kulagin ¹, Boris V. Afanasyev ¹

¹ R. Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology Hematology and Transplantation, The First State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

² Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

³ City Hospital No.15, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ City Clinical Hospital №52, Moscow, Russian Federation

Contact: Dr. Sergey N. Bondarenko,
E-mail: dr.sergeybondarenko@gmail.com

Introduction

In case of relapse and refractory course of acute myeloid leukemia (RAML), complete remission (CR) can be achieved in 25-50% pts. The five-year overall survival (OS) was 11%. The prognosis for patients with RAML remains disappointing. Prospects to improve the results of AML therapy are connected with implementation of target therapy. Gemtuzumab ozogamicin* (GO) is a conjugated monoclonal anti-CD33 antibody covalently bound to a cytotoxic agent-calicheamicin. Since CD33 is expressed on blast cells in almost all pts with AML, the use of GO in combination with chemotherapy (ChT) gives a chance to receive CR and perform allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT).

Aim

Aim of the study was to assess efficacy and toxicity of GO in combination with ChT in patients with RAML.

Patients and methods

The study included 25 pts with RAML. The median age was 36 (18-68) years. According to the molecular cytogenetic classification (MCC): low risk (LR), in 2 cases; intermediate (IR), in 14; high risk (HR), in 9 pts. Primary resistance (PR) was documented in 13 pts, whereas 12 showed secondary resistance (SR). Isolated bone marrow involvement was registered in 16 pts, combined affection was found in 8 pts (CNS, 2 cases; other extramedullary lesions, in 7 patients, and one patient had multiple lesions). The median CD33 expression level was 72% (9-95%). Four patients (16%) received GO after allo-HSCT. GO was administered at a dose of 3 mg/m² (max. 5 mg) in combination with high-dose ChT (HDCT) (FLAG ± Ida, HDAC, HAM) or low-dose CT (LDCT) (MEtA, LDARA-C) in 12 and 13 pts, respectively. GO was administered once (1 GO) in 13 cases; twice (2GO), in 4 patients, and it was applied 3 times (3GO) in 8 pts. HSCT (unrelated,3; haplo,3; auto, in 1case) was performed after therapy with GO in 7 pts (28%), two of them had a second allo-HSCT from another donor. Median time of HSCT after GO was 62(17-138) days.

Results

Complete remission (CR) was achieved in 3 (12%), CR without peripheral blood recovery (NCR) in 6 (24%) pts, the

overall positive response (OR) was obtained in 9 (36%) pts. The median CR duration was 56 (6-341) days. Depending on the MCC risk score, OR was achieved in 2 pts in LR, in 4 (29%) in IR, and in 3 (33%) pts in HR. OR was in 3 (23%) patients with PR, and in 6(50%) with SR. When combining LDCT and GO, the overall response (OR) was obtained in 3 (23%) patients, with HDCT + GO, it was achieved in 6 cases (50%). Depending on the number of the GO rounds, overall positive response (OR) was detected in 4 patients (31%) after 1GO; in none case, after 2GO; in 5 (62%) pts, after 3GO. The one-year overall survival (IOS) and disease-free survival (1DFS) were 26% (95% CI 6-46%), and 25% (95% CI 6-44%), respectively. Depending on allo-HSCT after GO therapy, the IOS and 1DFS rates were 21% (95% CI 4-38) versus 8% (95% CI 1-15, p=.02), and 19% (95% CI 3-25) versus 6%(95% CI 1-11, p=.01), respectively. Among the responders to GO therapy, 3 pts died from AML progression, one patient was lost due to infection, and one died from hemorrhagic syndrome. Hepatic toxicity (ALT increase) of grade 1-2 was observed in 3 pts, and grade 3 was registered in 2 pts; sepsis was diagnosed in 9 pts. Sinusoidal obstruction syndrome was not observed in this group.

Conclusion

This study demonstrated significant efficacy and acceptable toxicity profile for combination of GO and ChT. GO with ChT can be considered for patients with RAML, as a bridge to allo-HSCT.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

* GO was provided under program of extended access for vital indications.

Keywords

Acute myeloid leukemia, target therapy, gemtuzumab ozogamicin.

Комбинация Гемтузумаб озогамицина и химиотерапии у пациентов при рецидиве и резистентным острым миелоидным лейкозом

Сергей Н. Бондаренко¹, Ольга С. Успенская², Елена В. Карягина³, Наталья В. Архипова⁴, Евгения И. Желнова⁴, Иван С. Моисеев¹, Елена И. Дарская¹, Ирина А. Самородова¹, Анна Г. Смирнова¹, Татьяна А. Быкова¹, Белла И. Аюбова¹, Елена В. Бабенко¹, Ильдар М. Бархатов¹, Татьяна Л. Гиндина¹, Александр Д. Кулагин¹, Борис В. Афанасьев¹

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

² Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург

³ Городская больница №15, Санкт-Петербург

⁴ Городская клиническая больница №52, Москва, Российская Федерация

Введение

При развитии рецидива острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) полную ремиссию (ПР) удается достичь в 25-50% случаев. Пятилетняя общая выживаемость составляет 11%. Прогноз для пациентов с химиорезистентным (ХР) ОМЛ остается неутешительным. Перспективы улучшить результаты терапии ОМЛ находятся в области таргетной терапии. Гемтузумаб озогамицин* (ГО) представляет собой конъюгированное моноклональное антиCD33 антитело, ковалентно связанное с цитотоксическим агентом – калихеамицином. Поскольку CD33 экспрессируется на бластах почти у всех пациентов с ОМЛ, использование ГО в сочетании с химиотерапией (ХТ) дает шанс на получение ПР и проведении аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТГСК).

Цель работы

Оценить эффективность и токсичность ГО в сочетании с ХТ у пациентов ХР ОМЛ.

Пациенты и методы

В исследование включено 25 пациентов с ХР ОМЛ. Медиана возраста составила 36(18-68) лет. Согласно молекулярно-цитогенетической классификации (МЦК): низкий риск (НР) – 2, средний (СР) – 14, высокий (ВР) – 9 пациентов. Первично ХР (ПХР) были 13 пациентов, вторично ХР (ВХР) – 12. Изолированное поражение костного мозга было у 16 больных, комбинированное у 8 (ЦНС – 2, экстрамедуллярное поражение – 7; один пациент имел сочетанное поражение). Медиана уровня экспрессии CD33 составила 72 (9-95)%. ГО получили после алло-ТГСК 4 (16%) больных. ГО вводили в дозе 3 мг/м² (максимально 5 мг) в сочетании с высокодозной ХТ (ВДХТ) (FLAG±Ida, HDAC, HAM) или низкодозной ХТ (НДХТ) (MEtA, LDARA-C) – 12 и 13 больных, соответственно. ГО вводился однократно (1ГО) у 13, двукратно (2ГО) – 4 и трехкратно (3ГО) – 8 пациентов, соответственно. ТГСК (нерод-3, гапло-3, ауто-1) проведена после терапии ГО 7(28%) пациентам, из них у 2 – повторная алло-ТГСК со сменой донора. Медиана сроков проведения ТГСК после терапии ГО 62 (17-138) дней.

Результаты

ПР достигнута у 3(12%), ПР без восстановления показателей периферической крови (нПР) у 6(24%) пациентов, соответственно, общий положительный ответ (ОПО) получен у 9(36%) больных. Медиана продолжительности ПР 56(6-341) дней. В зависимости от МЦК ОПО достигнут у 2 больных в НР, у 4 (29%) в СР, у 3 (33%) пациентов в ВР. ОПО был у 3 (23%) пациентов с ПХР, и у 6 (50%) с ВХР. При сочетании НДХТ+ГО ОПО получен у 3 (23%) пациентов, при ВДХТ+ГО – у 6 (50%). В зависимости от кратности введения ГО ОПО констатирован при 1ГО – у 4 (31%), 2ГО – 0, 3ГО – 5 (62%) пациентов. Однолетняя общая (1ОВ) и безрецидивная (1БРВ) выживаемость составили 26% (95%ДИ 6-46%) и 25% (95%ДИ 6-44%), соответственно. В зависимости от проведения или не проведения ТГСК после терапии ГО 1ОВ и 1БРВ составила 21% (95%ДИ 4-38) против 8% (95%ДИ 1-15) $p=0.02$ и 19% (95%ДИ 3-25) против 6% (95%ДИ 1-11) $p=0.01$, соответственно. Из ответивших на терапию ГО умерло 3 пациента от прогрессии ОМЛ, 1 пациент от инфекции и 1 от геморрагического синдрома. Печеночная токсичность (трансфераземия) 1-2 степени у 3 пациентов и 3 степени – у 2; сепсис у 9 пациентов. Синусоидальный обструктивный синдром не отмечался ни у одного пациента.

Заключение

Это исследование продемонстрировало значимую эффективность и приемлемый профиль токсичности при комбинации ГО и ХТ. Сочетанное применение ГО и ХТ может рассматриваться для пациентов с ХР ОМЛ, как этап подготовки к алло-ТГСК.

Комментарии

Авторы заявляют об отсутствии скрытого конфликта интересов.

* ГО предоставлялся в рамках программы расширенного доступа по жизненным показаниям

Ключевые слова

Острый миелоидный лейкоз, таргетная терапия, гемтузумаб озогамицин.