



55:E ASH-MÖTET, NEW ORLEANS, 7–10 DECEMBER 2013

Nya selektiva terapier på hematologikongressen

Immunterapi med genetiskt modifierade T-celler (CTL019-celler) har nu visat sig effektiv även mot vissa terapieresistenta lymfom. En ny metod förbättrar resultaten vid haploida stamcellstransplantationer. Nya selektiva och skonsamma läkemedel mot KLL kan på sikt eliminera behovet av cytostatikabehandling. Det var några av rönen bland den mängd forskningsresultat som presenterades på den 55:e kongressen för ASH, American Society for Hematology – världens största hematologiska konferens – som här refereras av läkaren och medicinskribenten **Anders Nystrand**.



Michael Kalos

ASH-mötet i New Orleans samlade hela 22 500 deltagare från 113 länder. Ungefär hälften kom från USA, och 206 från Sverige. Även abstraktantalet var imponerande, totalt 4 650 accepterade.

Immunterapi mot cancer hamnade nyligen högst på tidsskriften Sciences tio-i-topp-lista över de främsta vetenskapliga genombrotten under år 2013. En viktig form av sådan immunterapi är infusioner med genetiskt modifierade T-celler som angriper maligna och normala CD19-positiva celler.

Redan på ASH-mötet i Atlanta 2012 presenterades sensationellt goda effekter av denna behandling mot refraktär kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och akut lymfatisk leukemi (ALL). Tolv patienter som hade sviktat på all tidigare terapi hade då behandlats, och nio av dessa svarade mycket bra på T-cellsinfusionerna.

FORTSATTA FRAMGÅNGAR MED CTL019

Även på ASH-mötet i New Orleans var immunterapi med genetiskt modifierade T-celler (CTL019-celler) i fokus, och nu rapporterades om fortsatta framgångar. Hittills har mer än 75 patienter behandlats, inte bara leukemipatienter utan även

patienter med vissa former av refraktära lymfom. Resultaten är fortsatt anmärkningsvärt goda. Sammantaget har cirka två tredjedelar av patienterna svarat mycket bra på T-cellsinfusionerna. Och hittills har behandlingen alltså bara getts till mycket svårt sjuka patienter, vars övriga terapimöjligheter varit helt uttömda.

Tekniken innebär i korthet att autologa T-celler insamlas genom leukoferes och modifieras med ett lentivirus som kodar för anti-CD19 scFv (single-chain variable fragment) kopplade till 4-1BB- och CD3-z-signalerande domäner.

De genförändrade T-cellerna expanderar och aktiveras ex vivo genom att de exponeras för anti-CD3/CD28. Modifieringen av T-cellerna innebär bland annat att deras naturliga "bromsar" för att gå till attack stängs av. Resultatet blir CTL019-celler som angriper maligna och friska CD19-positiva celler och som också har förmåga att föröka sig in vivo, det vill säga sedan de infunderats i patienterna.

CTL019-celler kan riktas mot vilken tumörcell som helst som uttrycker cellyteantigenet CD19. De infunderade cellerna består av både cytotoxiska T-celler och centrala minnes-T-celler, som behåller sina funktioner även in vivo. Man har beräknat att varje infunderad CTL019-cell, liksom var och en av dottercellerna, i genomsnitt kan döda mer än tusen tumörceller. Det är anledningen till att de ibland också kallas "seriemördarceller".

LÄRT SIG HANTERA BIVERKNINGAR

- Uppdaterade resultat av behandling med CTL019-celler mot KLL och ALL sammanfattades av **Michael Kalos, PhD**,

Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA.

I den första KLL-studien (UPCC-04409) uppnådde fyra av fjorton patienter komplett respons (CR) och är fortfarande tio månader senare i komplett remission. Ytterligare fyra patienter uppnådde partiell respons (PR), medan sex patienter inte svarade på behandlingen. Den andra KLL-studien (UPCC-03712) omfattar arton patienter. Tre av dessa uppnådde CR och är efter två månader fortfarande i komplett remission, och ytterligare fyra fick partiell respons. Elva patienter svarade inte alls på behandlingen.

I den pediatrikska ALL-studien (CHP-959) ingår 22 barn. Nitton av dessa, 86 procent, uppnådde CR och fjorton av dem har nu varit i komplett remission i mer än tre månader. Tre av barnen svarade inte alls på behandlingen. I den vuxna ALL-studien (UPCC-04409) uppnådde samtliga fem CR, och efter fyra månader var fyra av dem fortfarande i komplett remission. CTL019-cellerna gavs i samtliga fall som monoterapi, det vill säga ingen av patienterna i dessa studier fick någon annan antileukemisk behandling strax före, under eller efter infusionerna.

Den här tuffa behandlingen har förstås ett pris, men enligt Michael Kalos har man lärt sig att hantera biverkningarna. Alla patienter drabbas av cytokine release syndrome (CRS) och macrophage activation syndrome (MAS), men det kan effektivt motverkas genom behandling med IL-6-receptorblockerande antikroppar (tocilizumab). Samtliga patienter som svarat på behandlingen har också drabbats av B-cellsplasi, som kan hanteras med substitutionsterapi (gammaglobulin etc). Tumour lysis syndrome (TLS) kan komma 20–50 dagar efter infusionen och kan kräva intensivvård.

– Behandling med CTL019-celler har visat sig fungera anmärkningsvärt bra för en stor del av patienter med refraktär KLL och ALL, sammanfattar Michael Kalos.

– Det finns en klar relation mellan behandlingsresultat och expansion av CTL019-celler in vivo. De patienter som hade den största in vivo-expansionen av infunderade T-celler hade mycket stor chans att uppnå CR och varaktig remission. Hos en av de först behandlade patienterna, som fortfarande är i komplett remission, har vi uppmätt fungerande CTL019-celler så länge som tre år efter infusionen.

– De patienter som fick en mindre robust T-cellsexpansion in vivo uppnådde partiell respons, medan de som inte fick någon mätbar expansion av CTL019-celler inte alls svarade på behandlingen. En viktig uppgift för fortsatta studier är därför att kartlägga orsakerna till att vissa patienter inte får någon bestående T-cellsexpansion in vivo och därmed inte svarar på behandlingen, säger Michael Kalos.

• De goda resultaten av CTL019-celler till barn med refraktär ALL kommenterades av **Stephan Grupp**, MD, PhD, Director of Translational Research, Center for Childhood Cancer Research, The Children's Hospital of Philadelphia; Professor of



Stephan Grupp

Pediatrics, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA.

Hela 86 procent av de barn (19 av 22) som behandlades uppnådde komplett respons. Ett av barnen hade T-cells-ALL som, ovanligt nog, uttryckte cellyteantigenet CD19. Fem av de barn som uppnådde komplett remission drabbades senare av återfall, därav ett barn där de återkommande leukemicellerna visade sig vara CD19-negativa.

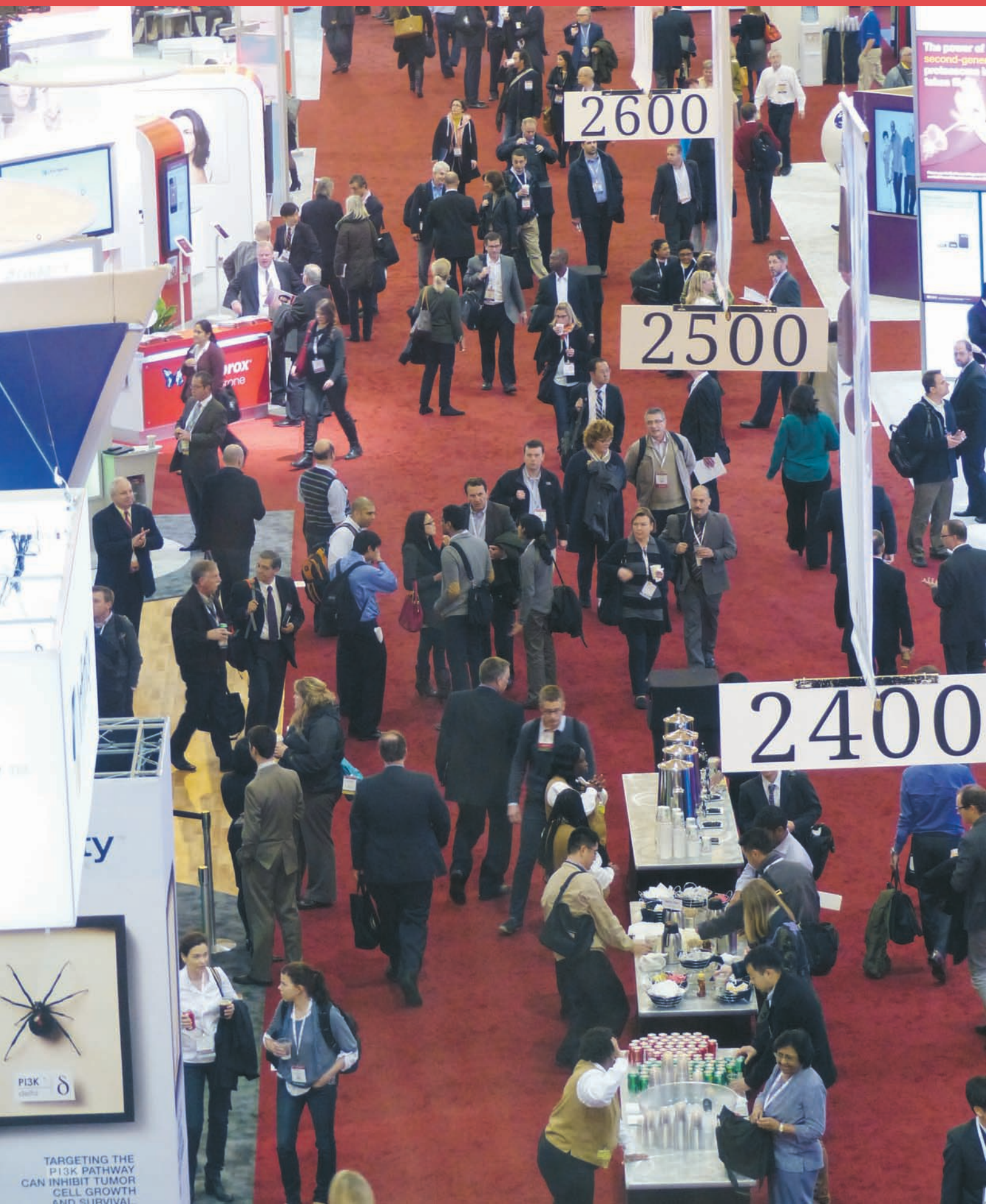
Orsakades detta av behandlingen, det vill säga utvecklade de CD19-positiva leukemicellerna resistens och förändrades så att de så småningom blev CD19-negativa?

– Det fanns vissa farhågor för det, men när vi eftergranskade de tidiga proverna visade det sig att patienten hade CD19-negativa leukemiceller även före behandlingen, svarar Stephan Grupp. När de CD19-positiva cellerna dödades tog dessa tumörcellskloner över och ledde till återfallet.

– Som helhet är vi mycket uppmuntrade av de goda resultaten i denna patientgrupp, där alla tidigare behandlingar misslyckats. I början fanns farhågor för att CTL019-cellerna bara skulle överleva en begränsad tid, men senare data visar att de infunderade T-cellerna kan expandera kraftigt in vivo och därmed under lång tid hålla sjukdomen i schack.

Kan behandling med CTL019-celler betraktas som ett av de hittills största genombruten för immunterapi?

– Ja definitivt, kanske inte det allra största men absolut ett av de största, svarar Stephan Grupp. Men det behövs förstås



2600

2500

2400



PI3K
delta 8

TARGETING THE
PI3K PATHWAY
CAN INHIBIT TUMOR
CELL GROWTH
AND SURVIVAL.



James Kochenderfer

ytterligare uppföljningar för att utvärdera de långsiktiga effekterna. Nu planeras större multicenterstudier i både USA och Europa. En förhoppning är att den här behandlingen ska kunna ersätta stamcellstransplantation för vissa patienter.

- Behandling med CTL019-celler har nu också prövats mot olika former av refraktära lymfom. Data från tretton patienter redovisades av **James Kochenderfer**, MD, Experimental Transplantation and Immunology Branch, Center for Cancer Research, NCI, NIH, Bethesda, Maryland. Åtta av patienterna hade aggressiva storcelliga B-cellslymfom och de fem övriga varierande B-cellsmaligniteter.

Sex till sju dagar före infusionerna med CTL019-cellerna behandlades patienterna med cyklofosamid, och en till fem dagar före dessutom med fludarabin. Efter behandlingen med CTL019-cellerna uppnådde sex av patienterna komplett respons och ytterligare sex partiell respons. Hos en patient bromsades förloppet och sjukdomen hölls stabil. Patienterna hade tidigare i genomsnitt fått tio behandlingar, och till exempel progredierat på cytostatikaregimerna R-CHOP, R-ICE och R-GDP. En patient med refraktärt mediastinalt B-cellslymfom hade före behandlingen massiva tumörhärddar, som var helt försvunna nio månader efter infusionerna med CTL019-celler.

– Det här är den första rapporterade framgångsrika studien med CTL019-celler mot kemorefraktära primära mediastinala B-cellslymfom och diffusa storcelliga B-cellslymfom, kommenterar James Kochenderfer. Det är mycket lovande att denna behandlingsform visat sig livräddande för vissa patienter med dessa tumörformer som sviktat på alla andra terapier.

Särskilt värdefullt är det för patienter med storcelliga B-cellslymfom som ofta inte är så lämpliga kandidater för stamcellstransplantation.

– Vi hoppas så småningom kunna gå vidare och testa CTL019-celler även mot vissa behandlingsresistenta solida tumörer, säger James Kochenderfer.

”Behandling med CTL019-celler är ett av de hittills största genombrotten för immunterapi.”

FÖRBÄTTRADE STAMCELLSTRANSPLANTATIONER

- **Alice Bertiana**, MD, Pediatric Hematology/Oncology and Transfusion Medicine, IRCCS Bambino Gesù Children’s Hospital, Rom, Italien, berättade om en ny metod för att förbättra resultaten vid haploida stamcellstransplantationer.

Transplantation med haploidentiska (”halvmatchande”) blodstamceller kan vara en bra möjlighet för patienter som inte kan få en fullt matchande donator. Tidigare har dock denna behandling, jämfört med transplantation från en fullt matchande donator, inneburit ökad risk för exempelvis GVHD, allvarliga infektioner och återfall.

Alice Bertiana och hennes forskargrupp har nyligen utvecklat en metod där de i laboratoriet modifierar haploidentiska blodstamceller i syfte att förbättra behandlingsresultaten. Alfa/beta-T-celler och CD19-positiva B-celler avlägsnas från transplantatet, eftersom det framförallt är dessa som kan resultera i GVHD. Mogna NK-celler och gamma/delta-T-celler lämnas däremot kvar, eftersom de kan motverka återfall och skydda mot infektioner.

De testade metoden på 29 flickor och 16 pojkar mellan 0,9 och 17,9 år (medianålder 10,1 år), 35 hade ALL och 10 AML. Donator var antingen mamman (25) eller pappan (20). Alla patienter transplanterades när de var i morfologiskt komplett remission.

Transplantation av sådana selektivt modifierade ”halvmatchande” donatorstamceller visade sig ge lika goda resultat som stamcellstransplantation från en fullt matchande donator. Den leukemifria överlevnaden efter 36 månaders uppföljning var 77 procent, medan 19 procent drabbades av återfall. Den transplantationsrelaterade mortaliteten var 4 procent, det vill säga två patienter, och de avled inom 60 dagar efter stamcellstransplantationen.

– Vår studie visar att modifierad haploid stamcellstransplantation är ett bra alternativ för patienter som inte kan få en matchande donator. Denna metod kan därmed göra denna potentiellt livräddande behandling tillgänglig för en betydligt större patientgrupp än tidigare, summerar Alice Bertiana.



Alice Bertiana



Yvette Kasamon

VIKTIG MÖJLIGHET FÖR ÄLDRE PATIENTER

• **Yvette Kasamon, MD**, Associate Professor of Oncology, Johns Hopkins Kimmel Cancer Center, Baltimore, USA, presenterade en studie som visar att haploida ("halvmatchande") benmärgs- eller stamcellstransplantationer kan ge goda resultat även i relativt hög ålder (70–75 år).

– Hematologiska maligniteter drabbar framför allt äldre personer, men för dessa har haploida benmärgstransplantationer hittills medfört ökade risker, till exempel för GVHD, säger Yvette Kasamon. I vår studie behandlade vi 273 patienter mellan 50 och 75 år med en modifierad form av benmärgstransplantation där vi reducerat behandlingens intensitet. Dagarna före transplantationen gavs såväl cyklofosfamid som fludarabin, och fyra dagar efter återigen cyklofosfamid och även tacrolimus.

– Vi vet att cyklofosfamid efter haploid benmärgstransplantation minskar riskerna, men hittills har vi haft få data om äldre patienter, fortsätter Yvette Kasamon. De flesta patienterna i vår studie hade olika former av lymfom eller akut leukemi. Tio procent var mellan 70 och 75 år, 46 procent mellan 60 och 69 år och 44 procent mellan 50 och 59 år.

Donator var antingen en förstegradsläkting eller ett halvsyskon (haploidentisk för HLA-A, B, Cw, DRB1, DQB1). Uppmuntrande nog blev resultatet ungefär detsamma i alla åldersgrupper. Medianuppföljningstiden var 2,1 år, och den uppskattade progressionsfria överlevnaden efter två år var 39 procent för åldersgruppen 50–59 år, 36 procent för 60–69-åringar och 39 procent för 70–75-åringar. Den beräknade totala överlevnaden (OS) var 51 procent (50–59 år), 56 procent (60–69 år) respektive 39 procent (70–75 år). Även risken för GVHD var låg i alla grupper, för samtliga patienter tre procents risk för akut GVHD grad 3–4 och tolv procents risk för kronisk GVHD efter ett år.

– Resultaten visar att hög ålder inte längre är något hinder för framgångsrik behandling med haploid benmärgstrans-

plantation med reducerad intensitet, sammanfattar Yvette Kasamon. Såväl överlevnaden som toxiciteten visade sig jämförbar med transplantationer med helmatchad donator.

– Eftersom många äldre patienter saknar en lämplig matchande syskondonator kan haploida benmärgstransplantationer bli ett ännu mer attraktivt behandlingsalternativ för denna grupp.

”OPTIMAL BEHANDLING VIKTIGAST”

• Studier har visat att den tuffa cytostatika- och strålbehandlingen i samband med stamcellstransplantation kan ha negativ inverkan på vissa kognitiva funktioner.

– Vi undersökte hur intensiteten av transplantationsrelaterad cytostatikabehandling och strålning påverkar olika kognitiva funktioner, berättar **Smita Bhatia**, MD, Professor, Department of Population Sciences, Center for Cancer Survivorship, City of Hope, Duarte, Kalifornien, USA.

I studien ingick 194 patienter som genomgick olika former av stamcellstransplantation och 98 matchande friska kontrollpersoner. Före transplantationen och 6, 12 respektive 24 månader efter densamma undersöktes olika kognitiva funktioner på ett standardiserat sätt (ett tvåtimmars testbatteri omfattande 14 neurokognitiva tester som utvärderar åtta domäner, till exempel olika typer av minne och finmotorik). Dessutom mättes före transplantationen den relativa längden av telomera hos de patienter som fick allogen stamcellstransplantation, eftersom en hypotes är att korta telomerer innebär ökad risk för försämrade kognitiv funktion.

Resultaten visade att de patienter som genomgick stamcellstransplantation med full intensitet försämrades mer i kognitiva funktioner än de som fick reducerad cytostatika- och strålbehandling i samband med transplantationen. Den sistnämnda gruppens testvärden skilde sig inte nämnvärt från den friska kontrollgruppens.

– Studien visade också att telomerförkortning före stamcellstransplantation är förenad med sämre kognitiv funktion efter behandlingen, säger Smita Bhatia. Detta observerades dock bara hos kvinnor. Vi vet sedan tidigare att cytostatika och strålning påskyndar förslitningen av telomera och att bland annat hjärnans gliaceller är känsliga för telomerförkortning.

Vilka slutsatser kan dras av studien? Finns det skäl att generellt minska intensiteten av cytostatika- och strålbehandlingen på grund av risken för kognitiv försämring?

– Nej, det viktigaste för patienten är att få optimal behandling i samband med stamcellstransplantation, svarar Smita Bhatia. Men det är viktigt att kliniker är medvetna om vilka patienter som befinner sig i riskzonen för kognitiv försämring och att man kan erbjuda dessa olika former av kognitiv träning efter behandlingen. Möjligen kan man också utarbeta preventiva strategier som motverkar den kognitiva försämringen.



Smita Bhatia

”Modifierad haploid stamcellstransplantation är ett bra alternativ för patienter som inte kan få en matchande donator.”

• En variant av behandling med CTL019-celler (se ovan) har nu också använts för att behandla kvarstående B-cells malignitet efter allogen stamcellstransplantation. Men i stället för att genmodifiera och sedan infundera autologa T-celler används här förändrade T-celler från de friska stamcellsdonatorerna.

– B-cells maligniteter som kvarstår trots allogen stamcellstransplantation behandlas ofta med infusioner med oförändrade lymfocyter från donatorn, säger **James Kochenderfer**, MD, forskare vid Experimental Transplantation and Immunology Branch, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA.

Effekten av detta är dock osäker och förenad med ökad sjuklighet och dödlighet på grund av GVHD.

– Vi försökte förbättra behandlingen genom att genetiskt modifiera T-celler från patientens stamcellsdonator så att de kraftigt attackerar CD19-positiva B-celler och sedan infundera dessa i patienten, säger James Kochenderfer.



Valentin Goede

Tekniken är alltså densamma som för behandling med CTL019-celler, men i det här fallet blir behandlingen allogen i stället för autolog. I studien ingick tio patienter som hade kvarstående aggressiv B-cells malignitet trots att de hade fått många cytostatikakurer och dessutom en eller flera allogena stamcellstransplantationer. Patienterna fick ingen annan anticancerterapi än infusionerna med de förändrade T-cellerna från donatorn.

Tre av patienterna uppnådde betydande sjukdomsregression, och en av dessa är fortfarande i komplett remission nio månader efter behandlingen. Hos en fjärde patient var sjukdomen stabil elva månader efter infusionen. Ingen av patienterna drabbades av GVHD, och de mest framträdande biverkningarna var feber och lågt blodtryck, som försvann inom två veckor.

– Detta visar att små mängder av allogena CTL019-celler från donatorn kan åstadkomma remission även hos patienter med högst behandlingsresistenta B-cells maligniteter efter allogen stamcellstransplantation – och detta utan att orsaka GVHD, säger James Kochenderfer.

– Denna metod är mycket lovande för att behandla kvarstående sjukdom efter transplantation, och i vidare studier ska vi nu försöka optimera behandlingen.

NYA SELEKTIVA LÄKEMEDEL MOT KLL

• Utvecklingen av nya och mer selektiva läkemedel mot KLL fortsätter. Nu finns ett flertal substanser som blockerar viktiga signalvägar för tumörcellerna och som tycks vara både mer effektiva och betydligt skonsammare än traditionell cytostatikabehandling.

– En vanlig kombinationsbehandling mot KLL är i dag kemoterapi plus den monoklonala antikroppen rituximab, som angriper antigenet CD20 på ytan av KLL-cellerna, säger **Valentin Goede**, MD och klinisk forskare vid Department of Internal Medicine and Center of Integrated Oncology, University Hospital Cologne, Tyskland.

– Rituximab har dock sämre effekt mot KLL än mot vissa andra cancerformer, och cytostatika som används i kombination med rituximab tolereras oftast inte så bra av äldre patienter. Obinutuzumab (GA101) är en ny monoklonal antikropp som också attackerar CD20 och som enligt preliminära studier kan ha kraftigare antileukemisk effekt än rituximab.

– I en fas III-studie jämförde vi effekterna av antikroppsläkemedlen rituximab och obinutuzumab hos äldre KLL-patienter som även har andra sjukdomar, fortsätter Valentin Goede.

Studien omfattade 781 patienter, vars medianålder var 73 år. Den första gruppen (333 patienter) fick obinutuzumab i kombination med klorambucil, den andra gruppen (330 patienter) fick rituximab plus klorambucil och den tredje gruppen (118 patienter) behandlades bara med klorambucil. Medianobservationstiden var 23 månader.

Det visade sig att obinutuzumab i kombination med klorambucil var det klart bästa alternativet med en progressionfri överlevnad (median) på 26,7 månader, jämfört med 15,2 månader i den grupp som fick rituximab plus klorambucil. Den totala svarsfrekvensen (ORR) var också högre i obinutuzumab/klorambucil-gruppen, 78 procent jämfört med 65 procent i rituximab/klorambucil-gruppen. Motsvarande siffror för komplett respons var 21 respektive 7 procent. Biverkningarna var i stort sett likartade i de båda grupperna.

– Resultaten tyder på att obinutuzumab är en mer effektiv CD20-antikropp mot KLL än rituximab, säger Valentin Goede. Förhoppningsvis kan behandling med denna bidra till att minska den mängd cytostatika som behövs för att få en verklig kombinationsterapi, vilket skulle minska toxiciteten för patienten.

– Vi kommer att under en längre uppföljningsperiod utvärdera dessa resultat, men fynden talar redan nu för att obinutuzumab kan komma att ersätta rituximab som första linjens behandling av äldre KLL-patienter.

HOPPFULLT FÖR HÖGRISKPATIENTER

• En annan KLL-fas III-studie presenterades av **Richard Furman**, MD, Assistant Professor in Hematology and Oncology; Weill Cornell Medical College, New York.

Idelalisib är en ny oral kinashämmare, den första i sin klass, som selektivt målsöker deltaisoformen av PI3K-(fosfoinositid-3-kinas)-enzymet. Detta enzym har stor betydelse för aktivering och överlevnad av tumörceller vid KLL och andra lågggradiga B-cells maligniteter.

I studien ingick 220 KLL-patienter (medianålder 71 år) som redan hade fått ett flertal standardbehandlingar och som inte bedömdes tåla ytterligare cytostatikakurer. Hälften av



Richard Furman

patienterna fick två gånger dagligen en kombination av idelalisib plus rituximab och den andra hälften (kontrollgruppen) fick i stället rituximab plus placebo.

Efter 24 veckors uppföljning hade de patienter som behandlades med kombinationen idelalisib/rituximab signifikant bättre progressionsfri överlevnad (93 procent) jämfört med de patienter som fick rituximab och placebo (46 procent). Även den totala svarsfrekvensen (ORR) var högre i idelalisib-gruppen, 81 procent jämfört med 13 procent i kontrollgruppen. Biverkningarna var huvudsakligen jämförbara mellan de båda grupperna.

– Studien visar att kombinationen idelalisib och rituximab är klart överlägsen rituximab och placebo, kommenterar Richard Furman. Resultaten är särskilt uppmuntrande eftersom de gäller en grupp högriskpatienter som tidigare blivit tungt behandlade och därför inte kan få ytterligare kemoterapi.

– Tack vare den goda effektiviteten och den låga risken för toxicitet tror vi att denna behandling kan komma att användas till alla KLL-patienter och att den har potential att eliminera behovet av cytostatikabehandling.

• Även två fas I-studier med nya läkemedel mot KLL presenterades. Ian Flinn, MD, PhD, Director, Hematologic Malignancies Research Program, Sarah Cannon Research Institute, Nashville, USA, redogjorde för en fas I-studie med en oral PI3K-hämmare, IPI-145, som inte bara attackerar PI3-kinasets deltaisoform utan även dess gammaisoform.

– Vår studie tyder på att IPI-145 är en mycket potent PI3K-hämmare som tycks tolereras väl och har visat lovande



Ian Flinn

resultat mot behandlingsrefraktär KLL, kommenterar Ian Flinn. I fas I-studien användes doser mellan 8 mg och 75 mg två gånger dagligen. Det tycks som om 25 mg x 2 är en optimal dos, och denna dos kommer att användas i en kommande fas III-studie.

”FLERA ALTERNATIV – ANGENÄMA PROBLEM”

• John Seymour, PhD, Director, Department of Hematology, Peter MacCullum Cancer Centre, Melbourne, Australien, presenterade en fas I-studie med ABT-199, en oral selektiv hämmare av Bcl-2.

– I vår studie ingick 56 patienter med behandlingsresistent KLL eller SLL (småcelligt lymfom), berättar John Seymour. ABT-199 gavs som monoterapi i dagliga doser som varierade mellan 150 och 1 200 mg.

– De preliminära resultaten är mycket uppmuntrande, den totala svarsfrekvensen var 84 procent, och 23 procent av patienterna uppnådde komplett respons. Även patienter med högrisk-KLL, till exempel de med 17p-deletion och fludarabin-refraktär KLL, hade en total svarsfrekvens över 80 procent. Vissa patienter drabbades av TLS (tumour lysis syndrome), vilket krävde dossänkningar.

– Vi går nu vidare med en fas II-studie med ABT-199 som monoterapi till KLL-patienter som fått återfall och som har 17p-deletion. Det har även påbörjats kombinationsstudier där ABT-199 ges tillsammans med rituximab eller obinutuzumab till reciderande KLL-patienter.



John Seymour

BTK-hämmaren ibrutinib, de monoklonala antikropparna rituximab och obinutuzumab och nu också PI3K- och Bcl-2-hämmare som alla tycks effektiva mot svåra former av KLL – blir det inte svårt för klinikerna att välja läkemedel?

– Det är angenäma problem, svarar Richard Furman. För patienterna är det en stor fördel att det finns flera selektiva alternativ till kemoterapi. Min förhoppning är att vi helt ska kunna eliminera cytostatikabehandlingen vid KLL till förmån för mer riktade och skonsamma terapier.

– Tack vare att dessa nya substanser i allmänhet har låg toxicitet kan de också med fördel kombineras, och jag tror att sådana kombinationer av selektiva läkemedel kommer att bli framtidens KLL-behandling.

ANDERS NYSTRAND
LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT



pjpharma
jobb.se

Är du intresserad av att arbeta inom läkemedelsindustrin?

Pharmajobb.se är Sveriges ledande rekryteringssajt för tjänster på läkemedelsföretag. Om du är intresserad av att jobba t ex som medicinsk rådgivare, med kliniska prövningar eller med forskning och utveckling är detta en plats att lägga till favoriterna.

Varje vecka skickar vi i ett nyhetsbrev ut de lediga tjänster som publicerats på Pharmajobb.se. Du kan också få annonserna direkt i din mobil via vår app Pharmajobb. Ladda ned den på android-marknet eller i appstore, eller skicka oss ett mail så sätter vi upp dig som prenumerant på nyhetsbrevet. Det är självklart gratis. Välkommen som användare!

redaktionen@pharma-industry.se

