

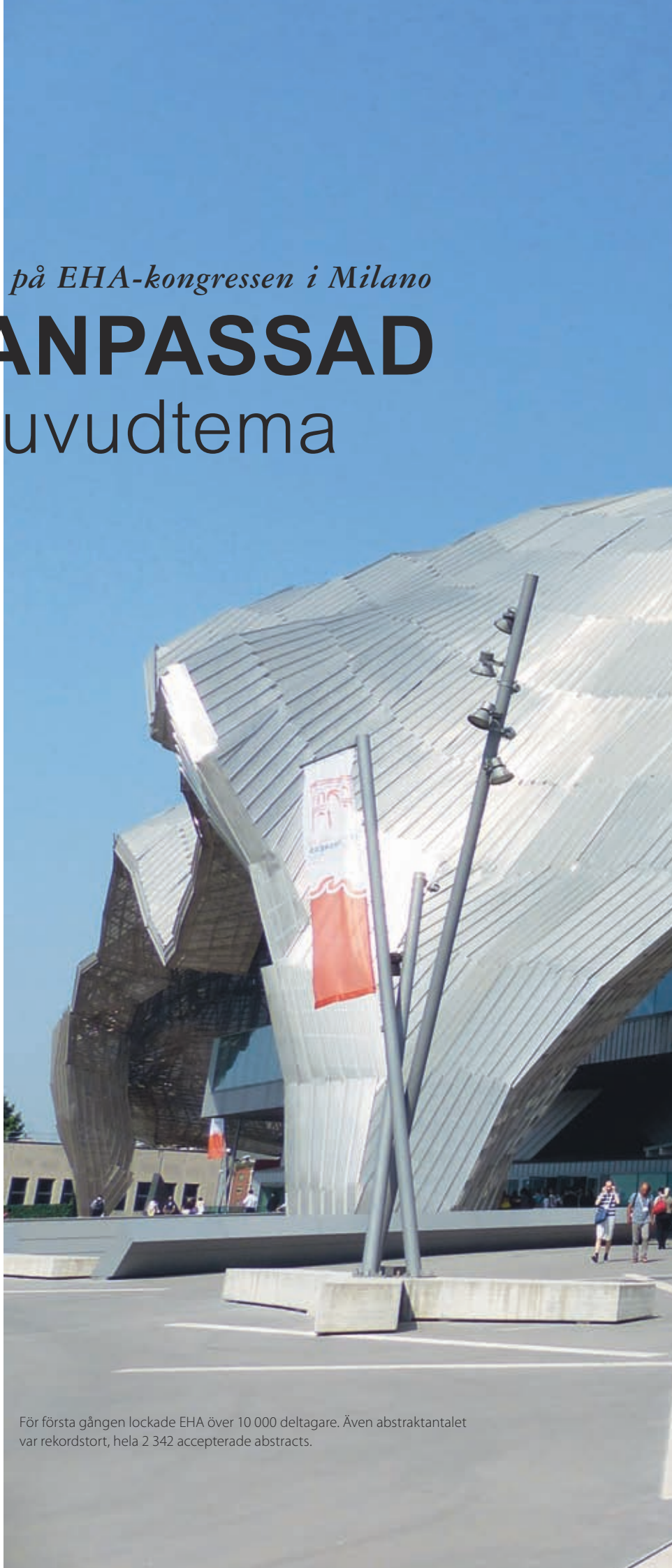
Rekordmånga deltagare på EHA-kongressen i Milano

INDIVIDANPASSAD medicin huvudtema

Individanpassad medicin var huvudtemat för det 19:e mötet för EHA (European Hematology Association) som i år hölls i Milano den 12-15 juni. Kongressen samlade för första gången mer än tio tusen deltagare, närmare bestämt 10 817. Även abstraktantalet var rekordstort, 2 342 accepterade. Studier med flera nya lovande läkemedelssubstanser presenterades, bland annat mot akut lymfatisk leukemi (ALL), kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och myelom. Ett symposium handlade om vilken betydelse som radioaktiv strålning har för uppkomsten av leukemier.

Att all modern medicinsk verksamhet bör vara individanpassad kan tyckas självklart, men genom att välja temat "Personalized medicine" ville EHA-ledningen fokusera på de möjligheter och problem som de nya specifika behandlingsmetoderna skapar.

– Vi får allt fler riktade läkemedel och immunterapeutiska metoder mot hematologiska sjukdomar, och den snabba utvecklingen inom bland annat genteknologin påskyndar denna utveckling, säger EHA:s president **Christine Chomienne**, professor och chef för Cell Biology Department, Hospital Saint Louis i Paris. Detta är förstås huvudsakligen till gagn



För första gången lockade EHA över 10 000 deltagare. Även abstraktantalet var rekordstort, hela 2 342 accepterade abstracts.



EHA:s president Christine Chomienne, Hospital Saint Louis i Paris, anser att vi måste diskutera hur kostnaderna för de allt effektivare men också dyrare läkemedlen mot hematologiska sjukdomar ska finansieras.

för patienterna, men de nya behandlingsmetoderna är oftast betydligt dyrare än traditionella läkemedel och kan leda till att klyftorna mellan olika patientgrupper ökar, både inom och mellan olika länder. Därför bör vi bland annat analysera hur kostnadseffektiva de nya läkemedlen är och diskutera vilka som ska bära kostnaderna för dem.

NY FORM AV IMMUNTERAPI MOT ALL

På det senaste ASH-mötet i New Orleans i december 2013 presenterades spektakulära framgångar med immunterapi med genetiskt modifierade CTL019-celler mot refraktära former av KLL och ALL samt vissa lymfom. Genförändringen gör att T-cellernas naturliga bromsar för att gå till attack stängs av så att de effektivt angriper maligna och friska CD19-positiva B-celler. CTL019-cellerna har också förmåga att föröka sig in vivo.

På EHA-mötet i Milano presenterades en ny form av immunterapi som också går ut på att stimulera T-cellerna att attackera CD19-positiva celler vid B-cells-ALL. Behandlingen sker med den bispecifika antikroppen blinatumomab, som binder dels till ytmarkören CD19 på leukemicellerna, dels till CD3 på T-cellerna.

– CD19 uttrycks på så gott som alla maligna och normala B-celler. Blinatumomab har designats så att den attraherar och omdirigerar T-cellerna till att angripa och döda de CD19-positiva cellerna, säger dr Nicola Gökbüget, chef vid Study Center, University Hospital, Department of Medicine II, Frankfurt, Tyskland. En tidigare mindre studie har visat att antikroppen har antileukemisk effekt vid ALL. I den här stora multicenter-fas 2-studien ville vi utvärdera blina-

Nicola Gökbüget, University Hospital i Frankfurt, rapporterar lovande resultat med den bispecifika antikroppen blinatumomab till vuxna patienter med B-ALL som svarat dåligt på eller fått återfall efter tidigare behandlingar.



tumomabs effekter och toxicitet som monoterapi för vuxna patienter med behandlingsresistent ALL eller som fått återfall i sjukdomen. Målet var att uppnå komplett remission/cytologisk respons, CR, då inga leukemiceller mikroskopiskt kan detekteras i benmärgen eller någon annanstans i kroppen.

I studien ingick 189 patienter mellan 18 och 79 år, medianålder 39 år. Alla hade Ph-negativ relapsed/refractory B-cells ALL (r/r ALL) med ofördelaktig prognos. Studien inkluderade patienter som inte hade uppnått remission efter den första cytotostatikakuren, sådana som hade fått återfall inom ett år efter den första remissionen eller efter allogen stamcellstransplantation, samt patienter som fått två eller flera återfall.

Blinatumomab gavs som kontinuerlig intravenös infusion, där varje cykel bestod av fyra veckors behandling och två veckors uppehåll. Under den första cykeln infunderades 9 mikrogram blinatumomab per dygn under vecka 1, därefter 28 mikrogram per dygn. Sistnämnda dos gavs sedan hela tiden under de följande cyklerna. Patienterna fick mellan en och fem behandlingssyklar, medianantal två.

– Resultaten var mycket goda, hela 43 procent av patienterna uppnådde komplett remission efter den första eller andra behandlingssyckeln, berättar Nicola Gökbüget. Bland de patienter som tidigare hade genomgått stamcellstransplantation var remissionsfrekvensen 45 procent. Under uppföljningstiden var den återfallsfria medianöverlevnaden 5,9 månader, variation mellan 4,8 och 8,3 månader. De mest framträdande biverkningarna var feber, huvudvärk och neutropeni associerat med feber.

– Den här fas 2-studien visar att blinatumomab som monoterapi har god antileukemisk effekt hos vuxna patienter med r/r-ALL som svarat dåligt på eller fått återfall efter tidigare behandlingar, summerar Nicola Gökbüget.

Vilka för- och nackdelar har denna form av immunterapi jämfört med behandling med CTL019-celler som också bygger på att stimulera T-cellerna till att attackera CD19-positiva B-celler?

– Den här antikroppsbehandlingen är mindre komplicerad och kan användas i



I år stod Milano som värd för det 19:e mötet för EHA, European Hematology Association, som samlade rekordmånga deltagare.

stor skala, medan CTL019-tekniken än så länge är begränsad till ett fåtal patienter, svarar Nicola Gökbüget. Men behandling med CTL019-celler har fördelen att de modifierade T-cellerna förökar sig inne i patienten och därmed fungerar som "seriemördarceller". Det är mycket effektivt men det kan också göra att behandlingen blir mer svårstyrd än när man kontinuerligt infunderar en viss dos antikroppar.

I en kompletterande studie undersökte Nicola Gökbüget och hennes medarbetare med hjälp av ett centralt laboratorium hur mikroskopisk komplett remission/cytologisk respons, CR, korrelerade med frånvaro av minimal kvarvarande sjukdom, MRD (minimal residual disease). I studien ingick de 81 patienter (43 procent av samtliga) som efter monoterapi med antikroppen blinatumomab uppnådde CR, det vill säga där man med mikroskopi inte kunde påvisa maligna celler efter behandlingen. Med mikroskopi kan man upptäcka en andel leukemiceller ned till cirka fem procent (gräns för CR), medan den betydligt känsligare PCR-baserade tekniken kan detektera mindre än 0,01 procent, det vill säga färre än en leukemicell per 10 000 celler (gräns för MRD).

– I vår studie kunde vi visa att 82 procent av patienterna med CR inte heller hade någon kvarvarande MRD, säger

Nicola Gökbüget. Vi vet sedan tidigare att patienter som uppnår CR och dessutom inte har påvisbar MRD efter första linjens behandling mot ALL har bättre prognos än de som bara uppnår mikroskopisk CR. Vi ska nu analysera om detta även gäller patienter med relapsed/refractory ALL som får flera olika behandlingar. Vi försöker också utvärdera om PCR-baserad detektion för att fastställa MRD är överlägset konventionell CR-mikroskopi för att bedöma patienternas prognos.

FORTSATTA BEHANDLINGSFRAMGÅNGAR MOT KLL

På senare år har det utvecklats flera nya riktade läkemedel mot kronisk lymfatisk leukemi, KLL, och på EHA-mötet i Milano rapporterades om fortsatta behandlingsframgångar mot sjukdomen. Läkemedlet ibrutinib, som ges oralt och doseras en gång per dag, hämmar enzymet Bruton's tyrosinkinase (BTK), som är centralt för B-cellers receptorsignalering och för aktiveringen av maligna B-celler. Ibrutinib har i ett flertal studier visat sig effektivt mot flera B-cells maligniteter, bland annat refraktär KLL och ABC DLBCL (aktiverade B-cellslika diffusa storcelliga B-cellslymfom). Ibrutinib har i USA redan godkänts för vissa indikationer och väntas även bli registrerat i Europa under detta år.

Peter Hillman, St James's Institute of Oncology i Leeds, redogör för en studie som visar att ibrutinib är överlägset ofatumumab bland patienter som fått återfall eller har refraktära former av KLL eller SLL.

I en randomiserad fas 3-studie, RESONATE Study, jämfördes monoterapi med ibrutinib med en etablerad monoterapi, anti-CD20-antikroppen ofatumumab, till patienter som fått återfall eller hade refraktära former av KLL eller SLL (småcelligt lymfatiskt lymfom).

– Idag är behandlingsmöjligheterna begränsade för de patienter med KLL och SLL som efter den initiala cytostatikaterapin endast uppnår en kort tids remission, säger professor **Peter Hillman**, The Leeds Teaching Hospitals, St James's Institute of Oncology, Leeds, England. Det gäller speciellt för de som är äldre än 65 år och för de som har den ogynnsamma genförändringen 17p-deletion, 17p13.1. Det finns därför stort behov av nya läkemedel som förlänger överlevnaden hos dessa svårbehandlade patienter.

I studien ingick totalt 391 patienter med relapsed/refractory KLL eller SLL. Hälften randomiserades till behandling med ibrutinib oralt (420 mg dagligen) och hälften till ofatumumab intravenöst (initialdos 300 mg, följt av totalt elva doser á 2000 mg). Efter en medianuppföljningstid på 9,4 månader gjordes interimsanalyserna. Den statistiska jämförelsen försvårades av att hela 57 patienter, på grund av sjukdomsprogression och enligt datakommitténs rekommendationer, då hade korsats över från ofatumumab till ibrutinib.

– Resultaten visade dock klart att ibrutinib var överlägset ofatumumab, kommenterar Peter Hillman. Responsfrekvensen för ibrutinib-patienterna var 63 procent men endast 4 procent för ofatumumab-patienterna. Risken för sjukdomsprogression under uppföljningstiden var 78 procent lägre och risken att avlida 56 procent lägre för ibrutinibgruppen jämfört med ofatumumabgruppen.

– Ibrutinib hade god effekt även hos patienter med 17 p-deletion och de vars sjukdom var refraktär mot purinanaloger. Läkemedlet tolererades också väl, biverkningarna var som regel hanterliga,



och vid tiden för analys stod fortfarande 86,4 procent av patienterna på ibrutinib. Som helhet bekräftar vår studie att ibrutinib är en effektiv och säker monoterapi för KLL- och SLL-patienter, summerar Peter Hillman.

Professor **John Seymour**, Department of Hematology, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australien, rapporterade om ytterligare ett selektivt oralt läkemedel mot KLL, nämligen ABT-199. Vid KLL överuttrycks proteinet Bcl-2 och det bidrar till att leukemiacellerna inte genomgår normal programmerad celledöd, apoptos. ABT-199-molekylen binder till Bcl-2 och hämmar dess aktivitet, vilket gör att apoptos induceras i KLL-cellerna. För närvarande pågår ett flertal fas 1-, 2- och 3-studier där ABT-199 ges som monoterapi eller i kombination med andra läkemedel mot KLL.

John Seymour presenterade en fas 1-studie där ABT-199 gavs till 105 patienter med högrisk-KLL (relapsed/refractory, r/r KLL). Den dagliga orala dosen trappades upp från 20 mg den första

veckan till 400 mg den femte veckan. Dosen 400 mg anses för närvarande vara lämpligast, men någon maximalt tolererad dos (MTD) har inte definierats.

– Resultaten visar hittills att ABT-199 har remarkabel effekt bland patienter med r/r KLL, säger John Seymour. Den totala responsfrekvensen i denna svårbehandlade grupp var 77 procent och 23 procent uppnådde komplett remission och frånvaro av MRD, minimal residual disease. Effekten var lika god hos KLL-patienter med särskilt hög risk, till exempel de med 17 p-deletion och de vars sjukdom var resistent mot fludarabine. Den progressionsfria överlevnaden efter 24 månaders uppföljningstid är för hela gruppen 59 procent.

Har man prövat att kombinera ABT-199 med ibrutinib till patienter med högrisk-KLL?

– Nej, men den kombinationen har visat sig effektiv i prekliniska försök, och vi hoppas komma igång med humanstudier



Enligt John Seymour, Peter MacCallum Cancer Centre i Melbourne, har den nya substansen ABT-199 mycket god effekt mot högrisk-KLL, och nu planeras bland annat studier där ABT-199 kombineras med ibrutinib.

fört med placebo, säger professor **Jesus San-Miguel**, chef för Clinical and Translational Medicine, Universidad de Navarra, Pamplona, Spanien. Mediantiden för progressionsfri överlevnad var 12,0 månader i PAN+BTZ+Dex-gruppen jämfört med 8,1 månader i Pbo+BTZ+Dex-gruppen. Total responsfrekvens (ORR) var 61 procent bland de som fick tillägg med panobinostat jämfört med 55 procent hos de som istället fick placebo.

Även den andel som uppnådde komplett eller nära komplett respons var högre för dem som fick panobinostat än för dem som fick placebo, 27,6 procent respektive 15,7 procent. Bland de som uppnådde komplett eller nära komplett respons var den progressionsfria överlevnaden 19,4 månader för PAN+BTZ+Dex-patienterna, jämfört med 15,2 månader för Pbo+BTZ+Dex-patienterna. Total överlevnad (OS) har ännu inte utvärderats men sådana data kommer att presenteras längre fram.

– Biverkningar som diarré, trombocytopeni och neutropeni var generell vanligare i panobinostat- än i placebo-gruppen, men de var som regel hanterbara med dosreduktion och symtomatisk behandling. Som helhet visar studien att tillägg av panobinostat till bortezomib och dexametason leder till signifikanta och kliniskt relevanta förbättringar för patienter med relapsed/refractory myelom, sammanfattar Jesus San-Miguel.

RUXOLITINIB TILL HU-RESISTENTA PV-PATIENTER

Hydroxyurea används ofta som första linjens behandling mot polycytemia vera, PV, men ungefär en fjärdedel av patienterna utvecklar med tiden resistens eller intolerans mot detta cytostatikum. I den öppna fas 3-multicenterstudien RESPONSE jämfördes effekterna av JAK-hämmaren ruxolitinib med BAT, best available therapy, som behandling till 222 PV-patienter som var resistenta eller intoleranta mot hydroxyurea. Alla patienter hade mjältförstoring

senare i år, de har försenats av komplicerade förhandlingar mellan de olika läkemedelsföretagen, svarar John Seymour. För närvarande pågår bland annat en fas 3-studie där kombinationen ABT-199/rituximab jämförs med kombinationen bendamustine/rituximab mot r/r KLL.

FÖRBÄTTRAD BEHANDLING MOT ÅTERFALL I MYELOM

Tidigare fas 1- och fas 2-studier har visat att tillägg av substansen panobinostat till kombinationen bortezomib/dexametason ger positiva effekter vid återfall i myelom och refraktära former av sjukdomen (r/r myelom, relapsed/refractory myeloma). Panobinostat är en oral så kallad pan-DAC-hämmare som inhiberar deacetylaszymer av klass I, II och IV. Läkemedlet hämmar bland annat angiogenes och befrämjar apoptos.

På EHA-mötet presenterades resultaten av en stor randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie där kombinationen panobinostat/bortezomib/dexametason, PAN+BTZ+Dex,

jämfördes med kombinationen placebo/bortezomib/dexametason, Pbo+BTZ+Dex, till patienter med r/r myelom som tidigare fått mellan en och tre standardbehandlingar utan önskat resultat. Denna multicenter-studie, PANORAMA-1 (PANobinostat ORAL in Multiple Myeloma), omfattar totalt 768 patienter, varav 387 fick PAN+BTZ+Dex och 381 Pbo+BTZ+Dex. Patienternas medianålder var 63 år (28-84 år).

Under de två första veckorna fick patienterna panobinostat 20 mg eller placebo oralt tre gånger per vecka plus bortezomib intravenöst (1,3 mg/m²) dag 1, 4, 8 och 11 samt dexametason 20 mg oralt samtidigt med och efter bortezomib i behandlingsfasen. Initialt gavs åtta behandlingar i treveckorscykler. De patienter som svarade tillfredsställande kunde gå vidare till en andra behandlingsomgång, då behölls samma dos av panobinostat men bortezomib och dexametason gavs med längre intervall.

– Resultaten visar att tillägg av panobinostat gav uppenbara fördelar jäm-

Jesus San-Miguel, Universidad de Navarra i Pamplona, redogör för studien PANORAMA-1, som bland annat visar att tillägg av panobinostat till bortezomib och dexametason förlänger den progressionsfria överlevnaden vid refraktärt myelom.

(över 450 cm³ mätt med MRI) och inadekvat hematokritkontroll.

Ruxolitinib 10 mg dagligen, med möjlighet till individuell dosökning upp till 25 mg/dag, gavs till 110 patienter. BAT, i detta fall bästa tillgängliga monoterapi som valdes av försöksledaren (exempelvis interferon, anagrelide eller pipobroman), gavs till 112 patienter. Efter 32 veckor utvärderades grupperna med avseende på de primära behandlingsmålen, som var minskad mjältstorlek med minst 35 procent och uppnådd/bibehållen hematokritkontroll (mindre än 45 eller 48 procent beroende på utgångsvärdet, och utan att någon flebotomi utfördes mellan behandlingsvecka 8 och 32, samt högst en flebotomi under vecka 1-7).

– Resultaten visar att 77 procent av de patienter som behandlades med ruxolitinib men endast 20 procent av BAT-patienterna uppnådde minst ett av behandlingsmålen, säger dr **Alessandro Vannucchi**, Department of Hematology, University of Florence, Italien. Bland de ruxolitinib-behandlade var det 21 procent som uppnådde båda målen (hematokritkontroll och minskad mjältstorlek med 35 procent), jämfört med endast en procent av BAT-patienterna.

Vid studiens start och efter 32 veckors behandling mättes även en rad PV-relaterade symtom enligt symtomskalan MPN-SAF (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form). Bland ruxolitinib-patienterna var det 49 procent som hade fått en total symtomreduktion med minst 50 procent, medan motsvarande siffra för BAT-gruppen var 5 procent. Efter vecka 32 var det hela 86 patienter i BAT-gruppen som korsades över till behandling med ruxolitinib.

– Som regel tolererades ruxolitinib-behandlingen väl, och efter en median-uppföljningstid på 83 veckor stod fortfarande 85 procent i ruxolitinib-gruppen kvar på läkemedlet. Sammanfattningsvis visar vår studie att ruxolitinib är en effektiv och säker behandling för PV-patienter som är resistent eller intole-



Alessandro Vannucchi, Universitetet i Florens, presenterar resultaten av studien RESPONSE, som visar goda effekter av ruxolitinib till patienter som är resistent eller intolerant mot hydroxyurea.

ranta mot hydroxyurea, avslutar Alessandro Vannucchi.

MILJÖFAKTORERS ROLL FÖR UPPKOMST AV LEUKEMI

Ett välbesökt EHA-symposium handlade om vilken betydelse som miljöfaktorer, framför allt radioaktiv strålning, har för uppkomsten av hematologiska sjukdomar. Dr Yasushi Miyazaki, chef för Department of Hematology, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, Japan, sammanfattade de långsiktiga följderna av de atombomber som fälldes över Hiroshima och Nagasaki i augusti 1945. Sedan år 1950 har man följt en kohort av 100 000 överlevande män och kvinnor i alla åldrar.

– Resultaten visar att den radioaktiva strålningen har orsakat en klar och dosberoende riskökning för såväl ALL, KML som AML, säger Yasushi Miyazaki. Även om den ökade leukemirisk generellt minskar med ökad ålder och tid sedan expositionen så var risken fortfarande förhöjd år 2001, alltså efter 55 års uppföljningstid. Det gäller speciellt risken för AML.

Slutsatsen är att stråldoserna hade stor effekt på incidensen av leukemi bland de överlevande men att riskökningen skilde sig mellan olika former av leukemi. Under de första årtiondena efter bombningarna var risken störst att insjukna i ALL eller KML, medan den kraftigt ökade risken för AML efter hög exposition kvarstod i många decennier. Enligt en studie som publicerades för några år sedan (J Clin Oncol 29:428-434, 2011) finns även en signifikant linjär dosberoende riskökning för myelodysplastiskt syndrom, MDS, hela 40-60 år efter expositionen.

Hur kommer då kärnkraftsolyckan i Fukushima i mars år 2011 att påverka den framtida leukemirisk för den exponerade befolkningen? Enligt Yasushi Miyazaki behöver man lyckligtvis inte förvänta sig någon märkbart ökad risk efter denna katastrof. Han citerade slutsatserna i en rapport från UNSCEAR



Enligt Yasushi Miyazaki, Nagasaki University, har den ökade leukemirisken för de som överlevde atombombningarna i Hiroshima och Nagasaki år 1945 kvarstått i många decennier. Däremot anser han inte att man behöver förvänta sig någon ökad leukemifrekvens till följd av kärnkraftskatastrofen i Fukushima i mars 2011.

(United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) i Maj 2014 ("Sources, effects and risks of ionizing radiation; Levels and effects of radiation exposure due to the nuclear accident after the 2011 great east-Japan earthquake and tsunami"):

"Dosererna till den stora allmänheten, både de som utsattes för under det första året och de beräknade för hela livstiden, är generellt låga eller mycket låga. --- Ingen märkbar ökad incidens av strålningsrelaterade hälsoeffekter förväntas bland exponerade individer i allmänheten eller deras ättlingar."

Möjligen är ovanstående slutsats något kontroversiell. EU-organisationen European Environment Agency, EEA, har som huvuduppgifter att tillhand-



Intensivt och engagerande. Många av EHA-besökarna passade på att diskutera nya rön med kollegor från andra delar av världen.

Enligt Dorota Jarosinska, European Environment Agency, visar erfarenheterna från Fukushima bland annat att de antaganden som gjordes i förväg var överoptimistiska och att det är mycket svårt att utforma säkerhetskriterier för "osannolika" händelser som kan orsaka enorma skador och hälsoeffekter.

hålla pålitlig och oberoende information om miljöfrågor och att arbeta preventivt. **Dorota Jarosinska**, forskare vid EEA:s avdelning Environment and Health, refererade en utredning om vilka lärdomar man kan dra av Fukushima-katastrofen ("The Fukushima Investigation Committee, EEA 2013").

– Hur kan vi förbereda oss för stora olyckor som vi har svårt att föreställa oss? Erfarenheterna från Fukushima visar bland annat att de antaganden som gjordes i förväg var överoptimistiska, säger Dorota Jarosinska. "Osannolika" händelser som potentiellt kan orsaka enorma skador kräver särskilt omsorgsfulla överväganden när man utformar säkerhetskriterier. Det är mycket svårt att beräkna sannolikheten för att sällsynta men ändå möjliga händelser ska inträffa, och traditionella metoder kan vara otillräckliga för att göra sådana bedömningar.

Dorota Jarosinska nämnde att under de senaste fyrtio åren har inträffat en rad så kallade "Black Swans", katastrofer som kommit som totala överraskningar och där man först långt senare med "efterklokhet" kunnat analysera händelseförloppet och kartlägga konsekvenserna. Några exempel är kärnkraftsolyckorna i Harrisburg och Chernobyl samt ett flertal oljekatastrofer, där det främst varit slumpmässiga faktorer (till exempel vindriktning) som har avgjort hur svåra följderna blivit. Det är, enligt Dorota Jarosinska, en svår utmaning att arbeta förebyggande för att minska risken för extremt sällsynta händelser som på kort och lång sikt kan få stora hälsokonsekvenser för många människor.



TEXT OCH FOTO: ANDERS NYSTRAND
LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT

