

Rekordstort intresse för 56:e ASH-kongressen i San Francisco:

Fortsatt fokus på allt selektivare behandling mot de svåraste formerna av leukemi

Det 56:e mötet för ASH, American Society of Hematology, hölls den 6-9 december 2014 i San Francisco. Intresset för denna världens största hematologiska kongress var i år rekordstort med sammanlagt 26 281 deltagare från 115 länder, däribland 206 från Sverige. Totalt hade 4 865 abstracts accepterats.

Den kliniska hematologiska forskningen fokuseras alltmer på selektiva läkemedel som på olika sätt hämmar signalvägar som har betydelse för leukemiutveckling. Som vanligt på ASH-mötet presenterades en rad nya läkemedel och behandlingskombinationer, bland annat mot de svåraste formerna av Hodgkins lymfom, myelom, akut myeloisk leukemi, akut lymfatisk leukemi och myelofibros.

NYA IMMUNTERAPIER MOT HODGKINS LYMFOM

Ungefär hälften av de patienter med Hodgkins lymfom som drabbas av återfall och/eller har refraktära former av sjukdomen kan botas med autolog stamcellstransplantation. Men behovet av förbättrade behandlingsmetoder är stort för de patienter med r/r (relapsed/refractory) Hodgkins lymfom som får återfall efter stamcellstransplantation.

I den randomiserade fas 3-studien AETHERA gavs den monoklonala CD30-antikroppen brentuximab vetodin till patienter med r/r Hodgkins lymfom som hade hög risk för sjukdomsprogression efter stamcellstransplantation. Studien omfattade 329 patienter från 78 olika centra i Nordamerika och Europa.



Förberedelserna inför the 56th ASH Annual Meeting & Exposition var intensiva in i det sista. San Francisco ville visa upp sig från sin bästa sida.



Patienternas medianålder var 33 år (varierade mellan 18 och 71 år), och de delades in i tre subgrupper/riskkategorier. Den första gruppen (196 patienter) hade inte alls svarat på första linjens behandling, den andra gruppen (107 patienter) hade fått återfall inom 12 månader och den tredje gruppen (26 patienter) hade fått återfall mer än ett år efter den första linjens behandling.

Hälften av dessa högriskpatienter fick efter transplantationen var tredje vecka behandling med brentuximab ventodin, sammanlagt 16 cykler under cirka 12 månader. Den andra gruppen fick placebo men kunde vid sjukdomsprogression korsas över till brentuximab ventodin-gruppen eller annan behandling. Medianuppföljningstiden var 28 månader.

– Resultaten visade att den progressionsfria överlevnaden efter två år var 65 procent i gruppen som fick behandling med brentuximab ventodin jämfört med 45 procent för placebo-gruppen, säger dr **Craig Moskowitz**, Clinical Director, Division of Hematologic Oncology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York. I alla subgrupper av patienter visades fördelar med brentuximab ventodin jämfört med placebo. Någon signifikant skillnad i total överlevnad kunde däremot inte visas, vilket delvis beror på att ett stort antal patienter i placebo-gruppen korsades över till brentuximab ventodin eller annan behandling.

– Behandlingen med brentuximab ventodin tolererades väl, fortsätter Craig Moskowitz. De vanligaste biverkningarna var perifer sensorisk neuropati och neutropeni, som dock kunde hanteras med dosreduktion eller förlängda behandlingsintervall. Vår slutsats är att behandling med den monoklonala CD30-antikroppen brentuximab ventodin är en viktig terapeutisk möjlighet för patienter med Hodgkins lymfom som trots stamcellstransplantation har hög risk för återfall eller sjukdomsprogression.

Craig Moskowitz presenterade också en fas 1b-studie där man gett den monoklonala antikroppen pembrolizumab (MK-3475) till patienter med klassiskt Hodgkins lymfom som inte svarat på behandling med brentuximab vedotin. Bakgrunden är att signalvägen PD-1 (programmed death-1), som hämmar T-cellers aktivitet, ofta är överaktiverad vid Hodgkins lymfom, vilket försämrar patienternas immunologiska försvar mot lymfomcellerna.

– En viktig orsak till överaktiveringen av PD-1-signalvägen är amplifiering av genen 9p24.1, vilket leder till att liganderna PD-L1 och PD-L2 överuttrycks, säger Craig Moskowitz. Infektion med EBV (Epstein-Barr-virus) har samma effekt. I mer än 85 procent av alla klassiska Hodgkins lymfom-tumörer är PD-L1 överuttryckt på ytan av Reed-Sternberg-cellerna. Det gör att tumörcellerna lyckas undfly immunsystemet och att de inflammatoriska försvarsreaktionerna blir ineffektiva.

– PD-1-blockad är därför en intressant strategi för cancerterapi, och sådan behandling har redan med viss framgång prövats mot vissa solida tumörer och utvärderas nu också mot hematologiska maligniteter, fortsätter Craig Moskowitz. Den humaniserade monoklonala IgG4-antikroppen pembrolizumab (MK-3475) binder starkt till PD-1-receptorn och blockerar de båda liganderna PD-L1 och PD-L2, vilket gör att sådan behandling bör vara särskilt lämplig mot Hodgkins lymfom.



Craig Moskowitz, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, presenterade goda resultat av behandling med de monoklonala antikropparna brentuximab ventodin och pembrolizumab till patienter med refraktära Hodgkins lymfom.

I studien (KEYNOTE-013) behandlades 29 patienter med pembrolizumab, 10 mg/kg intravenöst varannan vecka. Patienternas medianålder var 32 år (20-67 år). Alla hade fått upprepade behandlingar mot avancerad sjukdom, hälften hela fem eller flera sådana terapier. Tjugo av patienterna hade dessutom genomgått stamcellstransplantation, som misslyckats. Och ingen av patienterna hade alltså svarat på behandling med brentuximab vedotin.

– Resultaten av infusioner med antikroppen pembrolizumab till denna tidigare tungt behandlade patientgrupp var mycket lovande, säger Craig Moskowitz. Sex av patienterna (21 procent) uppnådde komplett remission, tretton (45 procent) partiell remission och resterande sex (21 procent) hade stabil sjukdom. Mediantid till respons var 12 veckor, och 17 av de 19 patienter som svarade var fortfarande i komplett eller partiell remission vid analysstillfället i mitten av november 2014.

– Behandlingen tolererades också väl, endast tre patienter fick grad 3-biverkningar, ingen grad 4. Våra resultat uppmuntrar till fortsatta studier med pembrolizumab till patienter med dessa svåra former av Hodgkins lymfom, summerar Craig Moskowitz.

På ASH-mötet presenterades också en fas 1-studie där en annan PD-1-blockerande monoklonal IgG4-antikropp, nivo-



"PD-1-blockad med den monoklonala antikroppen nivolumab kan komma att bli en viktig terapiform för patienter med refraktära Hodgkins lymfom", säger Philippe Armand, Dana-Farber Cancer Institute i Boston.



"Tillägg av carfilzomib till lenalidomid och dexametason har potential att bli en ny standardbehandling för patienter som fått återfall i myelom", säger Keith Stewart, Mayo Clinic, Slottsedale, USA.

lumab, gavs till patienter med r/r Hodgkins lymfom. Studien omfattade 23 patienter, medianålder 35 år (20-54 år). De hade tidigare fått mellan två och mer än sex systemiska behandlingar; 18 av dem hade dessutom genomgått autolog stamcellstransplantation och även behandlats med brentuximab ventodin. Ingen av dessa behandlingar gav alltså tillfredsställande resultat.

– De 23 patienterna fick nivolumab 3 mg/kg varannan vecka, berättar dr **Philippe Armand**, Assistant Professor of Medicine, Hematologic Oncology, Harvard Medical School och Dana-Farber Cancer Institute, Boston, USA. Med tanke på den svårbehandlade patientgruppen var resultatet slående. Så många som 20 patienter, 87 procent, svarade på behandlingen. Av dessa uppnådde 4 komplett respons och 16 partiell respons. De resterande tre hade stabil sjukdom. Bland dem som svarade på behandlingen hade 60 procent uppnått respons inom 8 veckor.

– Den progressionsfria överlevnaden vid 24 veckor var 86 procent, fortsätter Philippe Armand. Medianöverlevnadstiden har ännu inte kunnat beräknas, uppföljningstiden är mellan 21 och 75 veckor. Inga behandlingsrelaterade dödsfall och inga grad 4-biverkningar har inträffat. Vår studie tyder på att PD-1-blockad med nivolumab kan bli en viktig terapiform

för patienter med r/r Hodgkins lymfom i framtiden, och en stor multinationell fas 2-studie är nu på gång.

NYA KOMBINATIONER MOT REFRAKTÄRA MYELOM

Lenalidomid och dexametason är standardterapi för patienter som fått återfall i myelom. I en randomiserad multicenter fas 3-studie, ASPIRE, jämfördes denna standardbehandling med tillägg av läkemedlet carfilzomib. Studien omfattade 792 patienter från tjugo olika länder. Patienternas medianålder var 64 år (31-91 år), och de hade tidigare fått 1-3 behandlingar med olika myelomläkemedel.

Behandlingen gavs i 28-dagarscykler; hälften fick lenalidomid (25 mgx1 i 21 dagar) och dexametason (40 mg per vecka i fyra veckor) medan hälften dessutom fick intravenösa infusioner med carfilzomib (27 mg/m² dag 1, 2, 8, 9, 15 och 16 i varje behandlingscykel, upp till 18 cykler). Vid fyra tillfällen, i början av behandlingscykel 3, 6, 12 respektive 18, mättes patienternas hälsorelaterade livskvalitet (EORTC QLQ-30 Global Health Status/Quality of Life Score).

– Uppföljningen visade klara fördelar för de patienter som fick tillägg med carfilzomib, säger professor **Keith Stewart**, Division of Hematology/Oncology, Research, Mayo Clinic, Slottsedale, USA. Den progressionsfria överlevnaden för denna

grupp var 26,3 månader jämfört med 17,6 månader för de som bara fick standardbehandlingen lenalidomid plus dexametason. Responsfrekvensen var 87,1 procent respektive 66,7 procent, och det var också betydligt fler i carfilzomib-gruppen som uppnådde komplett respons (31,8 procent jämfört med 9,3 procent).

– Biverkningarna skilde sig inte nämnvärt mellan de båda behandlingsgrupperna, och under samtliga mättillfällen var den upplevda livskvaliteten högre bland de patienter som fick carfilzomib. Sammantaget visar vår studie att tillägg av carfilzomib till lenalidomid och dexametason ger statistiskt signifikanta kliniska förbättringar för patienter som fått återfall i myelom. Behandlingskombinationen har en acceptabel säkerhetsprofil och har potential att bli en ny standardbehandling, avslutar Kieth Stewart.

På EHA-mötet i Milano i juni 2014 rapporterades resultaten från den randomiserade fas 3-studien PANORAMA-1, som bland annat visade att tillägg av pan-DAC-hämmaren panobinostat till kombinationen bortezomib/dexametason förbättrar den progressionsfria överlevnaden med fyra månader för patienter med r/r (relapsed/refractory) myelom. Studien bestod av två behandlingsfaser, där patienter som svarat bra på fas 1 (åtta treveckorscykler) kunde gå vidare till fas 2 (fyra sexveckorscykler).

På ASH-mötet i december presenterades en uppföljande studie av de patienter som fick både panobinostat och kombinationen bortezomib/dexametason. Bland dessa var det 169 som av olika skäl enbart genomgick behandlingsfas 1, medan 102 fullföljde både fas 1 och fas 2. I studien jämförde forskarna effekter och biverkningar mellan de båda behandlingsgrupperna.

Analysen visade att den progressionsfria överlevnaden var längre för de patienter som genomgick båda behandlingsfaserna, 17,6 månader jämfört med 14,6 månader för dem som avslutade behandlingen efter fas 1. Utfallet var också bättre för de patienter som under behandlingstiden tålde rekommenderad medeldos av panobinostat; för de patienter som fick medeldosen 15-20 mg var den progressionsfria överlevnaden 12,7 månader jämfört med 10,9 månader för dem som fick medeldosen 10-15 mg.

Ungefär hälften av de patienter som inte genomgick fas 2 avslutade behandlingen på grund av olika biverkningar. Men analysen visar att biverkningarna för de patienter som genomgick båda behandlingsfaserna var mindre vanliga och också lindrigare i fas 2 än i fas 1. Forskarnas slutsats är därför att man genom tillfälliga intervall- och dosjusteringar av de olika läkemedlen kan optimera behandlingen så att patienterna utan ökade biverkningar kan genomgå längre tids terapi och därmed uppnå förbättrad överlevnad.

På ASH-mötet presenterades också flera fas 1-studier med nya läkemedel mot myelom. I en av dessa (fas 1b-studien MMY1001) gavs den monoklonala CD38-antikroppen daratumumab i kombination med olika standardbehandlingar. Daratumumab har tidigare visat sig ha effekt och acceptabel säkerhet som monoterapi hos patienter med r/r myelom som tidigare sviktat på två linjers behandling, inkluderande immunomodulatorer och proteasomhämmare. Dessutom har daratumumab i kombination med lenalidomid och dexametason



Maria-Victoria Mateos, Universitetssjukhuset i Salamanca, Spanien, presenterade en studie som visar att den monoklonala CD38-antikroppen daratumumab med framgång kan kombineras med flera "rygggradsbehandlingar" mot myelom.

tason gett uppmuntrande resultat hos patienter med r/r myelom.

– Syftet med denna studie, som fortfarande pågår, är att utvärdera säkerhet, dosering och tolerabilitet för daratumumab i kombination med fyra andra "rygggradsbehandlingar" mot myelom, berättar dr **Maria-Victoria Mateos**, University Hospital of Salamanca/IBSAL, Salamanca, Spanien. Sammanlagt fick 25 patienter infusioner med daratumumab 16 mg/kg, kombinerat med antingen bortezomib/dexametason, bortezomib/talidomid/dexametason, bortezomib/melfalan/prednisolon eller pomalidomid/dexametason, i upp till 18 treveckorscykler eller 9 sexveckorscykler.

– Bland de nydiagnostiserade patienterna svarade samtliga på de olika behandlingskombinationerna, och för dem som tidigare fått återfall var responsfrekvensen 50 procent. Mediantiden till första respons varierade mellan 20 och 30 dagar. Tillägg av antikroppen daratumumab orsakade inte fler biverkningar än som förväntat av respektive standardbehandling. Vår slutsats är att daratumumab i kombination med dessa fyra "rygggradsterapier" är säkra behandlingar som leder till hög responsfrekvens för patienter med myelom, summerar Maria-Victoria Mateos.



”Den monoklonala CD38-antikroppen SAR650984 tillsammans med lenalidomid och dexametason ger imponerande resultat bland mycket svårbehandlade patienter med myelom”, säger Thomas Martin, University of California, San Francisco.

I en fas 1b dos-eskalerings-studie gavs en annan monoklonal CD38-antikropp, SAR650984, tillsammans med lenalidomid och dexametason till patienter med r/r myelom. De sammanlagt 31 patienterna hade tidigare gått igenom mellan två och tolv (median 6) behandlingsregimer. Patienterna fick SAR650984 intravenöst (3, 5, respektive 10 mg/kg) dag 1 och 15 per 28-dagarscykel (enligt standard 3 + 3 doseskaleringsschema) samtidigt med standarddoser av lenalidomid och dexametason. Uppföljningstiden var nio månader.

– Drygt hälften, 58 procent, av patienterna svarade på behandlingen, säger professor **Thomas Martin**, Department of Medicine, Myeloma Program, University of California, San Francisco. Den progressionsfria överlevnaden för samtliga behandlade patienter blev 6,2 månader (medianvärde). Biverkningarna bedömdes som acceptabla, och inga interaktioner mellan SAR650984 och lenalidomid konstaterades. Resultaten är imponerande i en så svårbehandlad patientgrupp, och terapi med antikroppen SAR650984 tillsammans med lenalidomid och dexametason kommer att utvärderas i ytterligare studier.

I ytterligare en fas 1-studie utvärderades den nya orala pan-Pim-kinashämmaren LGH447 hos patienter med r/r myelom. Pim står för ”Provirus Integration site for Moloney leukemia”,



Enligt Christopher Röllig, Universitetet i Dresden, är multikinashämmaren sorafenib ett lämpligt och säkert tillägg till standardbehandling för nydiagnostiserade AML-patienter som är yngre än 60 år.

och Pim-kinas-genfamiljen kodar för tre proteinkinaser som har betydelse för cellers progression och överlevnad i cellcykeln. Förhöjda nivåer av Pim1 och Pim2 är associerade med hematologiska maligniteter, och i myelomceller har man funnit de högsta uttrycken av Pim2. Substansen LGH447 har i prekliniska studier på myelomcellinjer och xenograft-möss visat sig ha tumörcellshämmande effekt.

I fas 1-studien gavs LGH447 som monoterapi i dagliga doser mellan 70 mg och 700 mg till 54 patienter med r/r myelom. Patienternas medianålder var 65 år (41-87 år). De hade tidigare i genomsnitt fått fyra linjers behandling, och 87 procent hade genomgått stamcellstransplantation men ändå fått återfall.

Den maximala tolerabla dosen för LGH447 fastställdes till 500 mg dagligen. De flesta biverkningar var av grad 1-2, och ett fall av vaso-vagal svimning var den enda oväntade allvarliga biverkan som misstänktes bero på behandlingen. Inga dödsfall inträffade under studien.

Hos 48 patienter, som fick dagliga doser mellan 70 och 500 mg, kunde graden av respons utvärderas. Effekt påvisades från 150 mg, en patient uppnådde med 200 mg mycket bra partiell respons (VGPR) och fyra partiell respons med 150-500 mg. Ytterligare fem patienter uppnådde kliniskt meningsfull re-

spons och 23 stabil sjukdom. Forskarnas slutsats är att LGH447 tolereras väl och har varaktig effekt som monoterapi hos flera av dessa tidigare tungt behandlade patienter med r/r myelom, vilket uppmuntrar till fortsatta kliniska försök.

NYA LÄKEMEDEL MOT AKUT MYELOISK LEUKEMI

I den randomiserade placebokontrollerade studien SORAML prövades tillägg med multikinashämmaren sorafenib som tillägg till standardbehandling för patienter 60 år och yngre med nydiagnostiserad akut myeloisk leukemi, AML. Sorafenib påverkar flera onkogenetiska kinaser som anses ha betydelse för AML-patogenesen, och såväl prekliniska data som resultat från icke-randomiserade kliniska studier tyder på att sorafenib är verksamt mot AML.

I studien ingick 267 patienter mellan 18 och 60 år från 25 olika centra. Alla patienter fick behandling med två induktionscykler med daunorubicin plus cytarabin och därefter tre konsolideringscykler med högdos cytarabin. Under ett visst antal dagar under behandlingscyklerna samt kontinuerligt i 12 månader efter konsolideringsfasen fick hälften av patienterna dessutom sorafenib 800 mg dagligen och hälften placebo.

Studien var i första hand designad för att utvärdera händelsefri överlevnad, EFS, där en "händelse" definierades som antingen utebliven komplett remission efter induktionsbehandling, återfall eller död. Efter en uppföljningstid på 36 månader var den händelsefria medianöverlevnaden betydligt bättre bland de patienter som fått sorafenib, 21 månader jämfört med 9 månader för dem som fått placebo. Blödningar och infektioner med feber var vanligare i sorafenib-gruppen, men övriga biverkningar skilde sig inte nämnvärt mellan de båda grupperna.

– Resultaten visar att sorafenib är ett lämpligt och säkert tillägg till standardbehandling för nydiagnostiserade AML-patienter som är 60 år och yngre, summerar dr **Christopher Röllig**, Universitetet i Dresden, Tyskland. Läkemedlet har god antileukemisk effekt och har potential att signifikant förbättra överlevnaden för dessa patienter.

Isocitrat dehydrogenas (IDH) 1 och 2 är viktiga enzymer för vissa steg i cellernas citronsyracykel. Mutationer i IDH1 och IDH2 förekommer i många tumörtyper och ökar aktiviteten hos cancercellerna, vilket leder till en ackumulation av onkometaboliten R-2-hydroxyglutarat, 2-HG. Höga nivåer av 2-HG medför epigenetiska förändringar som bland annat försämrar cellernas differentiering.

Substansen AG-221 är en oral selektiv hämmare av det muterade IDH2-enzymet. Mellan 9 och 13 procent av alla patienter med AML har IDH2-mutationer i leukemicellerna. I en fas 1-studie prövades monoterapi med AG-221 till sammanlagt 73 patienter med IDH2-mutationspositiva avancerade hematologiska maligniteter, framför allt r/r AML (refractory/relapsed akut myeloisk leukemi). Läkemedlet gavs peroralt 1-2 gånger dagligen i 28-dagarscykler i doser upp till maximalt 300 mg per dag.

– Hittills har AG-221 tolererats väl, men optimal dos har ännu inte fastställts, berättar **Eytan Stein**, läkare vid Hematology and Medical Oncology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York. Den totala responsfrekvensen var 56 procent, däribland 6 patienter som fick komplett respons, som



"IDH2-hämmaren AG-221 som monoterapi ger god responsfrekvens bland patienter med refraktär AML som har IDH2-mutationer", säger Eytan Stein, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York.

för vissa bibehålls under studiens observationstid (mer än 8 månader).

– Analyser visade också att behandlingen med AG-221 leder till sänkning av 2-HG-nivåerna och stimulerar differentiering av de leukemiska blastcellerna hos patienter som har IDH2-mutationer, fortsätter Eytan Stein. Resultaten stimulerar till fortsatt utvärdering av läkemedel som riktas mot IDH2-mutationer vid bland annat AML. En dosexpansionsstudie omfattande fyra kohorter med 25 patienter i varje, där AG-221 initialt ges i dosen 100 mg dagligen, startade i oktober 2014.

På ASH presenterades också en stor randomiserad dubbelblind fas 3-multicenterstudie, VALOR, där läkemedlet vosaroxin jämfördes med placebo som tillägg till cytarabin vid r/r AML. Vosaroxin är ett quinolonderivat som visat sig ha effekt vid AML och vars aktivitet är oberoende av tumörcellernas p53-status. I den första behandlingscykeln fick patienterna vosaroxin 90 mg/m² intravenöst dag 1 och 4, i följande cykler i dosen 70 mg/m². Upp till två induktions- och två konsolideringscykler gavs.

Sammanlagt 711 vuxna patienter, från 18 år och uppåt, ingick i studien, i vilken 124 olika centra deltog. Hälften av patienterna fick vosaroxin och hälften placebo som tillägg till sedvanlig cytarabin-behandling. Uppföljningstiden var 36 månader.



"Tillägg av vosaroxin till cytarabin vid refraktär AML förbättrar medianöverlevnaden med 1,4 månader, och även små framsteg är väsentliga när det gäller denna mycket allvarliga sjukdom", säger Farhad Ravandi, University of Texas, Houston.

– Resultaten visar att behandlingen tolererades väl, bättre än när cytarabin kombineras med exempelvis antracykliner, säger professor **Farhad Ravandi**, Department of Leukemia, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, USA. Medianöverlevnaden (OS) för de patienter som behandlades med vosaroxin var 7,5 månader jämfört med 6,1 månader för de patienter som fick placebo. Även andelen patienter som uppnådde komplett respons var högre i vosaroxin-gruppen, 30,1 procent jämfört med 16,3 procent i placebo-gruppen. Patienter över 60 år hade relativt sett störst nytta av vosaroxin-behandlingen.

Är inte en dryg månads längre överlevnad en tämligen blygsam förbättring när det gäller en så här omfattande studie?

– Vi hade förstås önskat ännu bättre resultat, men AML är en mycket allvarlig sjukdom där varje litet framsteg är värdefullt för patienterna, svarar Farhad Ravandi. När det exempelvis gäller andra svåra avancerade cancerformer har vi ofta en mer positiv syn på ett läkemedel som förlänger överlevnaden med mer än en månad, och jag anser att AML redan när diagnosen ställs kan ses som en aggressiv metastaserande sjukdom.

– De positiva effekterna av vosaroxin på överlevnaden kan dessutom vara underskattade i analyserna av studiens resultat,



Nicola Gökbüget, Goethe University Hospital, Frankfurt presenterade resultat som visar att den bispecifika antikroppen blinatumomab är mycket effektiv för att eliminera minimal kvarvarande sjukdom hos patienter med refraktär B-ALL.

fortsätter Farhad Ravandi. Det gäller särskilt för yngre patienter, vilket beror på att en så pass stor andel av patienterna genomgick stamcellstransplantation, cirka en tredjedel i både vosaroxingruppen och placebo-gruppen. Det är ett metodologiskt problem som ofta försvårar utvärderingen av AML-studier.

BLINATUMOMAB OCH CTL019 MOT AKUT LYMFATISK LEUKEMI

På EHA-mötet i Milano i juni 2014 rapporterades goda resultat av behandling med den bispecifika antikroppen blinatumomab mot refractory/relapsed akut lymfatisk leukemi, r/r ALL. Blinatumomab binder dels till ytmarkören CD19 på B-cellerna, dels till CD3 på T-cellerna. Resultatet blir att T-cellerna stimuleras till att attackera de CD19-positiva cellerna vid B-cells-ALL.

På ASH-mötet presenterades en öppen fas 2-studie där blinatumomab användes för att behandla minimal kvarvarande sjukdom, MRD (minimal residual disease) hos vuxna patienter över 18 år med B-ALL som uppnått remission efter kemo-terapi. Alla 116 patienter hade MRD, definierad av nivån lika med eller över 10⁻³, alltså en leukemicell per tusen celler (med en analysmetod som hade en känslighet på minst 10⁻⁴, en per tiotusen).

– Bakgrunden är att nästan alla av de patienter som har kvar eller utvecklar MRD efter standardinduktions- och konsolideringsbehandling så småningom drabbas av återfall i sin ALL-sjukdom trots fortsatt kemoterapi, säger dr **Nicola Gökbuget**, chef för Study Center of the Comprehensive Cancer Center, Goethe University Hospital, Frankfurt, Tyskland. Patienter som haft hög MRD har en ökad återfallsrisk även efter genomgången stamcellstransplantation. Det finns därför stort behov av förbättrad behandling av patienter med bestående eller återkommande MRD.

I denna internationella multicenterstudien gavs blinatumomab som kontinuerlig intravenös infusion, 15 mikrogram/m² dagligen i 28 dagarscykler. Mellan varje cykel gjordes två veckors uppehåll, och patienterna fick maximalt fyra behandlingscykler. När som helst efter den första cykeln erbjöds patienterna stamcellstransplantation om de uppfyllde kriterierna för en sådan.

– Resultaten var mycket goda, hela 78 procent av patienterna uppnådde redan inom den första behandlingscykeln komplett MRD-respons, det vill säga kvarvarande sjukdom kunde inte detekteras, berättar Nicola Gökbuget. Alla subgrupper av patienter svarade på behandlingen, även äldre patienter och de som hade haft höga MRD-nivåer, och det gick inte att identifiera någon speciell faktor som kunde förutsäga MRD-reponsen.

– Den vanligaste biverkan av blinatumomab, som drabbade en femtedel av patienterna, var influensaliknande symptom associerade med T-cellsaktivering, fortsätter Nicola Gökbuget. Det förekom även kliniskt relevanta neurologiska biverkningar, men de flesta var av grad 2 eller lägre.

– Vår studie tyder på att blinatumomab kan inducera snabb MRD-respons och därmed har potential att förbättra utfallet för ALL-patienter med minimal kvarvarande sjukdom trots intensiv kemoterapi. I uppföljande studier kommer vi att undersöka om denna behandling för att förebygga återfall också leder till långsiktiga vinster som fortsatt mokelylär remission och förlängd överlevnad, avslutar Nicola Gökbuget.

Uppdaterade resultat från den framgångsrika behandlingen med genetiskt modifierade T-celler, CTL-019-celler, presenterades även på detta ASH-möte. Denna form av immunterapi har nu getts till sammanlagt mer än 130 patienter med mycket svåra B-cells maligniteter, förutom r/r ALL även refraktära former av kronisk lymfatisk leukemi och non-Hodgkin lymfom.

Professor **Stephan Grupp**, Director of Translational Research, Center for Childhood Cancer Research, Children's Hospital of Philadelphia, USA, redogjorde för en fas 1/2a-studie av 39 r/r ALL-patienter mellan 5 och 22 år (medianålder 10 år). Patienterna hade fått två eller flera återfall och de flesta av dem var refraktära mot alla tidigare terapier, inklusive stamcellstransplantation. Medianuppföljningstiden var 6 månader (varierade mellan 1,5 och 31 månader).

– Resultaten är fortsatt anmärkningsvärt goda i denna mycket svårbehandlade patientgrupp, säger Stephan Grupp. Så många som 36 av 39, hela 92 procent, uppnådde komplett remission. Tio patienter har drabbats av återfall, fem CD19-positiva och fem CD19-negativa. Tre av dessa har genomgått



”Immunterapi med CTL019-celler kan vara livräddande för barn med de svåraste formerna av B-ALL, och vi hoppas att metoden snabbt kan ’skalas upp’ så att fler patienter kan få nytta av den”, säger Stephan Grupp, Children's Hospital of Philadelphia, USA.

stamcellstransplantation. Inga återfall eller progression av sjukdom har inträffat senare än 12 månader efter behandlingen med CTL019-celler.

– Alla patienter som svarat på behandlingen har, naturligt nog, drabbats av B-cells aplasi och på grund av detta fått ersättningsterapi med immunoglobuliner intravenöst, fortsätter Stephan Grupp. Patienterna fick även, relaterat till tumörbördan, olika grader av CRS (cytokine release syndrome) som framgångsrikt kunde behandlas med IL-6 antagonisten tocilizumab, i vissa fall i kombination med kortison. Några få patienter har efter CRS drabbats av övergående neurotoxiska biverkningar som konfusion och afasi. Vi har inte sett några GVHD-reaktioner, trots att 21 av patienterna var stamcellstransplanterade och de T-celler vi samlade in för den genetiska modifieringen och CTL019-infusionerna alltså ursprungligen kom från en donator.

– Våra slutsatser är att behandling med CTL019-celler är mycket effektiv och kan vara livräddande för pediatrika patienter med r/r ALL. Hos de patienter som svarat på behandlingen har CTL019-cellerna förökat sig mycket bra in vivo. Terapin verkar också fungera på lång sikt; flera patienter har ännu efter cirka 31 månaders uppföljning stora mängder aktiva CTL019-celler och följaktligen också B-cells aplasi. Det har dock inträffat några återfall, och förlust av CD19-positi-



Enligt Wendy Stock, University of Chicago Medical Center, Chicago, har de pediatrika behandlingsprotokollen inneburit stora fördelar även för unga vuxna med ALL.



"Behandling med AALL0434 ger utmärkta resultat för barn och unga vuxna med T-ALL, och vår studie tyder inte på att prognosen är sämre för de patienter som har ETP T-ALL", säger Brent Wood, University of Washington, Seattle.

vitet tycks vara en viktig mekanism för resistens mot CTL019-celler.

– CTL019-behandling har av FDA (Food and Drug Administration, USA) fått utnämningen "Breakthrough Therapy", och nu har fas 2-multicenterstudier påbörjats. Vi hoppas att metoden snabbt ska kunna "skalas upp" så att allt fler patienter kan få nytta av den, avslutar Stephan Grupp.

Numera behandlas som regel inte bara barn utan även unga vuxna med ALL enligt pediatrika terapiregimer. I en stor amerikansk undersökning (C10403) har man försökt jämföra effekterna av dessa nya behandlingsprinciper med tidigare standardterapi. I studien ingick 296 patienter mellan 17 och 39 år (median 24 år) som insjuknat i ALL år 2007-2012 och som alla fått behandling enligt pediatrika protokoll. Resultaten för dessa patienter jämfördes med historiska kontroller av patienter som behandlats enligt äldre regimer.

– Analyserna visar att de pediatrika behandlingsprinciperna har stora fördelar, säger professor **Wendy Stock**, Hematology/Oncology, Leukemia Program, University of Chicago Medical Center, Chicago. Den totala överlevnaden (OS) efter två år var 79 procent bland dem som fått pediatrik behandling, och deras händelsefria överlevnad (EFS) efter två år var 66 procent, jämfört med endast 34 procent bland historiska kontroller.

– Bland de patienter som fick pediatrik behandling fanns inga nämnvärda skillnader i resultat mellan B-ALL och T-ALL-patienter, inte heller några märkbara köns- eller åldersskillnader, fortsätter Wendy Stock. Endast några få av patienterna genomgick stamcellstransplantation under uppföljningstiden. Noteras kan att 22 av patienterna inte hade någon detekterbar MRD (minimal residual disease) 28 dagar efter induktionsbehandlingen, och ingen av dessa hade efter två år fått återfall eller sjukdomsprogression. Det hade däremot hälften av dem som hade Ph-liknande ALL. Detta understryker vikten av att försöka eliminera minimal kvarvarande sjukdom samt att optimera behandling med tyrosinkinashämmare till unga patienter som har Ph-liknande ALL, säger Wendy Stock.

Professor **Brent Wood**, Departments of Laboratory Medicine and Pathology, University of Washington, Seattle, USA, presenterade den hittills största fas 3-studie (COG T-ALL AALL0434) som gjorts av patienter med T-cells-ALL. Ett av studiens huvudsyften var att kartlägga betydelsen av markören/immunofenotypen ETP (early thymic precursor), eftersom ETP T-ALL har betraktats som en form av akut lymfatisk leukemi som har dålig prognos.

I studien ingick 1144 barn och unga vuxna med T-ALL som fått sin diagnos år 2007-2014 och som alla behandlades



"Nilotinib i kombination med lågintensiv kemoterapi enligt EWALL-PH-02-protokollet kan förbättra behandlingsresultaten för äldre patienter med nydiagnostiserad Ph+ ALL", säger Oliver Ottman, Goethe University, Frankfurt.

enligt standardprotokollet AALL0434. Förekomsten av ETP undersöktes med flödescytometri, och med ledning av detta delades patienterna in i tre grupper: ETP (130 patienter), Near-ETP (ETP men med förhöjt CD5, 195 patienter) och Not-ETP (819 patienter).

– Det visade sig att behandlingen med AALL0434 gav utmärkt resultat för samtliga grupper, och vi fann inga nämnvärda skillnader i överlevnad beroende på ETP-status, säger Brent Wood. Den händelsefria överlevnaden (EFS) efter fem år var för ETP-gruppen 87 procent, för Near-ETP 84,4 procent och för Not-ETP 86,9 procent. Motsvarande siffror för den totala femårsöverlevnaden (OS) var 93,0, 91,6 respektive 92,0 procent.

– Däremot fann vi att minimal kvarvarande sjukdom (MRD) på mer än 0,01 procent dag 29 efter behandlingsstart var förenad med sämre prognos. Den händelsefria överlevnaden efter fem år var för dessa patienter 76,3 procent jämfört med 89,0 procent för dem som inte hade MRD. För subgruppen ETP sågs dock ingen skillnad i överlevnad mellan de som hade respektive inte hade MRD mer än 0,01 procent dag 29. Sammantaget tyder vår studie på att prognosen för de T-ALL-patienter som har immunofenotypen Early Thymic Precursor (ETP) inte behöver vara sämre än för andra T-ALL-patienter, konstaterar Brent Wood.

Mellan 20 och 30 procent av vuxna och 2-3 procent av alla barn med akut lymfatisk leukemi har Ph+ ALL (de novo Phi-

ladelphia chromosome-positive ALL). – Standardbehandling för denna ovanliga ALL-form är kemoterapi kombinerad med tyrosinkinashämmare, vanligen imatinib, berättar **Oliver Ottman**, professor i hematologi, Goethe University, Frankfurt, Tyskland. Trots denna terapi är prognosen dålig för äldre patienter som inte är lämpliga för stamcellstransplantation, och erfarenheter av behandling med andra generationens tyrosinkinashämmare (dasatinib och nilotinib) till patienter med Ph+ ALL är begränsade.

– Den europeiska arbetsgruppen för adult ALL, EWALL, har utvecklat ett gemensamt kemoterapeutiskt protokoll för första linjens behandling av äldre Ph+ ALL-patienter (55 år och äldre), fortsätter Oliver Ottman. Denna åldersanpassade lågintensiva terapiregim, som innehåller dexametason, cyklofosamid, vinkristin, metotrexat, asparaginas och cytarabin, utgör grund för tillägg med mer selektiva läkemedel.

I en studie kombinerade forskarna EWALL-protokollet med tilläggsbehandling med nilotinib för 56 män och kvinnor med nydiagnostiserad Ph+ ALL, medianålder 67 år (55-85 år). Nilotinib 400 mg två gånger dagligen gavs från och med induktionsbehandlingen och därefter kontinuerligt i samma dosering.

– Resultaten var mycket goda för de 47 patienter som var möjliga att utvärdera; 41 av dem, 87 procent, uppnådde komplett respons och 2 partiell respons, säger Oliver Ottman. Mediantid till komplett respons var 41 dagar, och de allra

flesta var i remission två år senare. Den totala överlevnaden efter två års uppföljning är 73 procent för de patienter som inte stamcellstransplanterades. I vår studie överfördes 9 patienter till stamcellstransplantation, som nu utvecklas som en terapeutisk möjlighet även för äldre patienter med Ph+ ALL.

– Som helhet har biverkningarna, huvudsakligen infektioner och neutropeni, varit acceptabla. Vår slutsats är att nilotinib i kombination med kemoterapi enligt EWALL-PH-02-protokollet tolereras väl och är en mycket effektiv behandling som leder till god molekyllär respons och låg frekvens av MRD hos patienter med nydiagnostiserad Ph+ ALL, summerar Oliver Ottman.

JAK-HÄMMARE KOMBINERAS MED NYA LÄKEMEDEL

På ASH-mötet presenterades den hittills största studien av patienter med myelofibros som behandlats med JAK-hämmaren ruxolitinib. I studien (JUMP, JAK Inhibitor Ruxolitinib in Myelofibrosis Patients) redovisas analyser av 1 144 patienter som före första januari 2014 fått behandling med ruxolitinib under minst ett år. Patienternas medianålder var 68 år (18-89 år). I denna uppföljning fokuserade forskarna främst på hur mjältförstoring, ett av de allvarligaste och mest plågsamma symtomen vid myelofibros, påverkas av behandlingen.

Resultaten bekräftar de goda resultat som tidigare rapporterats från COMFORT-studierna. I JUMP-studien redovisas data om mjältens storlek vid behandlingens start samt efter 24 respektive 48 veckors ruxolitinib-behandling. Efter 24 veckor hade 55 procent uppnått en minskad mjältstorlek med minst 50 procent, och efter 48 veckor var motsvarande siffra 61 procent. Totalt uppmättes mer än halverad mjältstorlek hos 69 procent av patienterna vid något av tillfällena. Den andel som fått en minskning av mjältstorleken på mellan 25 och 50 procent var 23 procent (efter 24 månader) respektive 18 procent (efter 48 månader).

Det redovisades även tidiga resultat från flera studier där ruxolitinib kombineras med nya läkemedel i syfte att ytterligare förbättra behandlingsresultaten. I en fas 2-studie testades substansen PRM-151, en rekombinant form av det endogena humana proteinet pentraxin-2. Detta protein har bland annat betydelse för att förhindra fibros i samband med vävnadsskador. I flera prekliniska modeller har PRM-151 visats ha antifibrotisk aktivitet, och i fas 1-studier har man inte observerat någon dosberoende toxicitet.

Fas 2-studien omfattade 26 myelofibrospatienter (medianålder 67 år, mellan 52 och 85 år) som hade benmärgsfibros av grad 2 eller högre. De fick PRM-151 (10 mg/kg intravenöst) en gång i veckan i fyra veckor, och hälften av dem behandlades även med ruxolitinib.

Resultaten visade att kliniska symtom och benmärgsfibros förbättrades både bland patienter som bara fick PRM-151 och hos dem som dessutom behandlades med ruxolitinib. Sammanlagt fjorton patienter, 54 procent, förbättrades eller stabiliserades med avseende på kliniska, hematologiska och histologiska parametrar. Enligt forskarna uppmuntrar resultaten till fortsatta studier av PRM-151 mot myelofibros.

I en fas 1b-2-studie kombinerades ruxolitinib med pan-DAC-hämmaren panobinostat, som också inhiberar JAK-signalering. I tidigare fas 1-2-studier har monoterapi med pano-

binostat minskat mjältförstoring och förbättrat benmärgsfibros, och i prekliniska studier har kombinationen panobinostat/ruxolitinib visat sig ha synergistiska effekter.

I fas 1b-2-studien ingick 61 patienter med palpabel mjältförstoring, huvudsakligen patienter med intermediär- eller högrisk-myelofibros. Ruxolitinib 5-15 mg två gånger dagligen och panobinostat 10-25 mg tre dagar per vecka gavs i 28-dagarscykler i sammanlagt cirka 24 veckor.

Bland de patienter som behandlats med de högsta doserna (ruxolitinib 15 mg och panobinostat 25 mg) var det 79 procent som uppnådde en minskning av mjältstorleken med mer än hälften, och hos 53 procent var mjälten inte längre palpabel. Forskarna konstaterar att kombinationen av panobinostat och ruxolitinib tolererades väl och i hög utsträckning ledde till minskad mjältstorlek efter 24 veckor. På grund av att så få patienter hittills fått denna kombination kan man dock inte dra några långtgående slutsatser av effektiviteten jämfört med behandling med enbart ruxolitinib i COMFORT-studierna. Utvärderingar av kombinationen panobinostat/ruxolitinib fortsätter nu i fas 2-studien RPIID.

JAK-signalering kan aktivera signalvägen PI3K/mTOR, som visat sig vara väsentlig vid flera cancerformer. I en fas 1b-studie (HARMONY) har därför PI3K-hämmaren buparlisib (BKM120) kombinerats med ruxolitinib. I studien ingick 33 patienter med intermediär- eller högrisk-myelofibros, medianålder 64 år (48-79 år). De behandlades med ruxolitinib 15 mg två gånger dagligen plus buparlisib 60 mg per dag.

Liksom i de tidigare refererade kombinationsstudierna var behandlingen, trots förhållandevis kort uppföljningstid, mycket effektiv mot mjältförstoringen; hos ungefär två tredjedelar av patienterna minskades mjältstorleken med mer än 50 procent. Mer anmärkningsvärt är kanske att mjältstorleken minskade hos alla de patienter som tidigare behandlats med JAK-hämmare, däribland fem som inte fått någon mätbar minskning med enbart ruxolitinib-behandling.

Forskarna summerar att kombinationen ruxolitinib/buparlisib tolererades väl och gav lovande resultat även hos patienter där ruxolitinib-behandling tidigare misslyckats.

I ytterligare en fas 1b-studie kombinerades ruxolitinib med sonidegib (LDE225), ett läkemedel som selektivt inhiberar receptorproteinet smoothened (SMO) och därmed hämmar hedgehog-signalering. I studien ingick 23 patienter (medianålder 67 år, mellan 42 och 77 år) med mjältförstoring, främst patienter med intermediär- och högrisk-myelofibros. Patienterna behandlades med sonidegib 400 mg dagligen samt med ruxolitinib 10 mg, 15 mg eller 20 mg dagligen.

Även denna kombinationsbehandling hade mycket bra effekt; hos 65 procent av patienterna minskade mjältens storlek med mer än hälften, och hos nio patienter gick mjältförstoringen helt tillbaka. Effekter och biverkningar av kombinationen ruxolitinib/sonidegib kommer att ytterligare utvärderas i en pågående fas 2-studie.

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT
FOTO: ANDERS NYSTRAND

