



The image shows three banners hanging from the top of a large glass-fronted building. The left banner features the ASH logo. The middle banner says 'Welcome #ASH15'. The right banner features a '70' logo with '1946-2016' below it.

HEMATOLOGY

57:E ASH-MÖTET, ORLANDO, 5-8 DECEMBER 2015:

PRECISIONSLÄKEMEDEL OCH NYA KOMBINATIONER

- Nya kombinationer med proteashämmare och antikroppar samt CAR-T-cellsterapi mot refraktärt multipelt myelom.
- Multikinashämmare som tillägg till standardbehandling för patienter med akut myeloisk leukemi som har FLT3-mutationer.
- Fortsatta framgångar för immunterapi med antikroppar och CTL019-celler mot svåra former av akut lymfatisk leukemi.
- Allt effektivare precisionsläkemedel och kombinationer mot kronisk lymfatisk leukemi.

Det var några teman som dominerade bland den mängd forskningsresultat som presenterades på den 57:e kongressen för ASH, American Society of Hematology, som är världens största hematologiska konferens. Mötet hölls i Orlando den 5-8 december 2015 och samlade 25 319 deltagare från 112 länder, däribland 178 från Sverige. Antalet accepterade abstracts var 5 633.

NYA TERAPIER MOT REFRAKTÄRA MYELOM

På ASH-mötet presenterades flera studier som visar att tillägg med nya läkemedel kan förlänga överlevnaden för patienter med multipelt myelom. I en internationell fas III-studie (Tourmaline-MM1 Study, NCT0156437, abstract 727) kombinerades den första orala proteasohämmaren, ixazomib, med lena-

lidomid och dexametason till patienter med recidiverande och/eller refraktärt multipelt myelom (r/r MM). I studien randomiserades sammanlagt 722 patienter vid 147 centra i 26 länder mellan augusti 2012 och maj 2014.

Patienternas medianålder var 66 år (varierade mellan 30 och 91 år), och 59 procent hade tidigare fått en linjesbehandling, de övriga två eller tre linjer.



Cirka 70 procent hade tidigare behandlat med proteasomhämmaren bortezomib, knappt hälften med talidomid och 12 procent med lenalidomid. Behandlingen gavs i form av upprepade 28-dagarscykler; där den ena gruppen fick ixazomib, lenalidomid och dexametason och den andra gruppen fick placebo, lenalidomid och dexametason enligt samma schema.

Den progressionsfria överlevnaden (median PFS) blev 20,6 månader för de patienter som fick tillägg med ixazomib, jämfört med 14,7 månader för de som fick placebo plus lenalidomid och dexametason. Andelen som uppnådde komplett respons (CR) eller mycket bra partiell respons (VGPR) var högre i ixazomibgruppen, 48,1 procent jämfört med 39 procent i placebogruppen. För ixazomipatienterna var också mediantiden till respons kortare (1,1 respektive 1,9 månader) och mediantiden till progression (TTP) längre (21,4 respektive 15,7 månader).

– Studien visar att tillägg av ixazomib har flera fördelar, kommenterar pro-

fessor *Philippe Moreau*, University Hospital Hotel Dieu, Nantes, Frankrike. Ixazomib gav lika stor förbättring av den progressionsfria överlevnaden hos patienterna med hög cytogenetisk risk (inklusive de med deletion 17p) som hos hela patientgruppen, vilket tyder på god effekt även mot de svåraste formerna. Antalet grad 3- och 4-biverkningar var få i båda behandlingsgrupperna. Att alla tre läkemedlen ges peroralt bidrar också till att denna behandlingskombination kan bli en ny effektiv och bekväm standardbehandling för patienter med r/r multipelt myelom.

I USA godkändes behandling med ixazomib den 20 november 2015 av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA.

- Redan på ASH-mötet i San Francisco i december 2014 rapporterades resultat från fas III-studien ASPIRE (NCT01080391), som omfattade 792 patienter med r/r multipelt myelom. Studien visade att tillägg av proteasomhämmaren carfilzomib till lenalidomid och



“Proteashämmaren ixazomib i kombination med lenalidomid och dexametason kan bli en ny effektiv peroral standardbehandling för patienter med recidiverande/refraktärt multipelt myelom”, säger Philippe Moreau, University Hospital Hotel Dieu, Nantes, Frankrike.



dexametason resulterade i en progressionsfri överlevnad på 26,3 månader, jämfört med 17,6 månader för de patienter som fick placebo plus lenalidomid och dexametason.

I Orlando presenterades en subgruppsanalys av ASPIRE, inriktad på betydelsen av patienternas cytogenetiska risk (abstract 731). Högriskgruppen bestod av patienter med den genetiska subtypen t(4;14) eller t(14;16) eller deletion 17p i minst 60 procent av plasmacellerna. Alla övriga patienter räknades till standardriskgruppen.

För patienterna i högriskgruppen ledde tillägg av carfilzomib till en progressionsfri överlevnad på 23,1 månader, jämfört med 13,9 månader för dem som fick placebo plus lenalidomid och dexametason. Motsvarande siffror för standardriskgruppen blev 29,6 månader respektive 19,5 månader. I båda grupperna innebar alltså tillägg av carfilzomib en förlängd PFS med mer än nio månader.

I en tidigare fas III-studie (ENDEAVOR, NCT01568866) omfattande 929 patienter med t/r MM jämfördes carfil-

zomib med den äldre proteashämmaren bortezomib. Den progressionsfria överlevnaden för de patienter som fick kombinationen carfilzomib plus dexametason var nästan dubbelt så lång (18,7 månader) som för de patienter som fick bortezomib plus dexametason (9,4 månader).

På ASH-mötes presenterades även för denna ENDEAVOR-studie en subgruppsanalys baserad på patienternas cytogenetiska risk (abstract 30). Här bestod högriskgruppen av patienter med den genetiska subtypen t(4;14) eller t(14;16) i minst 10 procent av plasmacellerna, eller deletion 17p i minst 20 procent av plasmacellerna.

Även i denna högriskgrupp gav carfilzomib bättre resultat än bortezomib, men skillnaderna var betydligt mindre än för patientgruppen som helhet. Den progressionsfria överlevnaden blev 8,8 månader för den grupp som fick kombinationen carfilzomib plus dexametason, jämfört med 6,0 månader för de som behandlades med bortezomib och dexametason.

- Den monoklonala CD38-antikroppen daratumumab har i flera studier, både som monoterapi och i kombinationsbehandlingar, visat god effekt hos patienter med t/r multipelt myelom. Den 16 november 2015 godkände FDA i USA daratumumab för behandling av patienter som tidigare fått tre eller fler linjers behandling. På ASH-mötet presenterades uppdaterade resultat från en fas I/II-studie där daratumumab ges i kombination med lenalidomid och dexametason (GEN503, abstract 507).

I studiens andra del ingår 32 patienter med recidiverande multipelt myelom som tidigare fått minst en linjes behandling. Behandlingen ges i 28-dagarscykler, där dosen av daratumumab är 16 mg/kg. Den totala responsfrekvensen (ORR) var 81 procent, därav uppnådde 34 procent komplett respons. Mediantid till första respons var en månad och till bästa respons 5,1 månad. Efter 12 månader var 91 procent av patienterna fria från sjukdomsprogression och efter 18 månader 72 procent (median-PFS hade då alltså inte nåtts). Total



Enligt Torben Plesner, Vejle Hospital i Danmark, inducerar den monoklonala CD38-antikroppen daratumumab i kombination med lenalidomid och dexametason snabb, djup och varaktig respons hos patienter med recidiverande multipelt myelom.

överlevnad (OS) vid 18 månader var 90 procent.

– Studien visar att daratumumab i kombination med lenalidomid och dexametason inducerar snabb, djup och varaktig respons, säger professor *Torben Plesner*, Department of Hematology, Vejle Hospital i Danmark. Kombinationen har en gynnsam säkerhetsprofil, och inga allvarliga biverkningar tillkom när daratumumab adderades till lenalidomid och dexametason. Drygt hälften av patienterna fick infusionsrelaterade reaktioner av grad 2 eller lägre, men de kunde hanteras med premedicinering och minskad infusionstakt.

För närvarande pågår randomiserade fas III-studier där daratumumab ges i kombination med lenalidomid och dexametason till patienter med r/r MM (POLLUX, NCT02076009) samt till nydiagnostiserade myelompatienter (MAIA, NCT02252172).

- Möjligen kan en annan form av immunterapi, nämligen med CAR-T-celler, utvecklas till en effektiv behandling

även mot svåra former av multipelt myelom. CAR står för chimeric antigen receptor, och denna teknik innebär i korthet att T-celler modifieras genetiskt så att de kraftfullt angriper maligna celler som uttrycker specifika antigen. Behandling med en variant av denna metod, CTL-019-celler, har de senaste åren gett mycket goda resultat vid svåra former av B-cells-maligniteter (se längre fram i artikeln).

Dr *James Kochenderfer*, Medical Oncology Branch, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Bethesda, USA, är en av de ledande företrädarna när det gäller kliniska studier med CAR-T-celler. Nu presenterade han den första studien där denna behandlingsprincip använts till patienter med r/r multipelt myelom (abstract LBA-1).

Bakgrunden är att antigenet BCMA (B-cell maturation antigen, synonymt med CD269) uttrycks på tumörcellerna hos 60-70 procent av patienterna med multipelt myelom. Normalt uttrycks BCMA bara av plasmaceller och en liten del av B-cellerna. Med avancerad genetik modifierar forskarna autologa T-celler så att de, när de återförs till patienten, med hög specificitet attackerar de maligna och normala celler som har antigenet BCMA.

I denna första kliniska studie med sådana CAR-BCMA-T-celler gavs infusioner till tolv patienter med avancerat multipelt myelom. I genomsnitt hade dessa patienter tidigare fått sju linjers behandling. Fyra olika dosnivåer användes; 0,3 miljoner T-celler per kg kroppsvikt samt en, tre, respektive nio miljoner per kg kroppsvikt. Hos åtta av patienterna ledde behandlingen till att sjukdomen hölls stabil (SD) i ett antal veckor (från två till mer än tio veckor). Två uppnådde partiell respons (PR) och en mycket god partiell respons (VGPR) i upp till åtta veckor.

Mest anmärkningsvärt var att en av de patienter som fick den högsta dosen, nio miljoner T-celler per kg kroppsvikt, uppnådde en stringent komplett respons. Före behandlingen var mer än 90 procent av patientens benmärg uppfylld av myelomceller, men efter cirka sex veckor hade de maligna cellerna helt eliminerats. Tre månader efter behandlingen var patienten fortfarande i remission. Denna patient som uppnådde bäst effekt

av T-cellsinfusionerna drabbades också av de svåraste biverkningarna, bland annat cytokine release syndrom (som även är vanligt vid motsvarande behandling med CTL019-celler).

– För första gången har vi nu visat att CAR-T-celler som riktas mot BCMA kan eliminera multipelt myelom hos människa, kommenterar *James Kochenderfer*. Den patient som uppnådde bäst effekt hade en mycket stor tumörbörda av kemoterapi-resistenta myelomceller, och dessa försvann helt efter T-cellsinfusionerna. Biverkningarna var betydande men behandlingsbara och reversibla. Vår slutsats är att anti-BCMA CAR-T-celler kan bli en framgångsrik terapi för patienter med avancerat multipelt myelom.

MULTIKINASHÄMMARE FÖRBÄTTRADE ÖVERLEVNAD I FLT3-AML

Omkring en tredjedel av patienterna med akut myeloisk leukemi, AML, har FLT3-mutationer, som aktiverar cancer-cellerna och är förknippade med sämre prognos. I den internationella randomiserade fas III-studien RATIFY



”Vi har nu för första gången visat att immunterapi med CAR-T-celler som riktas mot BCMA kan eliminera multipelt myelom hos människa”, säger *James Kochenderfer*, National Cancer Institute, Bethesda, USA.





(CALGB 10603) gavs den orala multikinashämmaren midostaurin (PKC412) som tillägg till standardbehandling till nydiagnostiserade AML-patienter som alla hade FLT3-mutationer (abstract 6).

Från maj 2008 till oktober 2012 screenades sammanlagt 3 279 tidigare obehandlade AML-patienter från 225 centra i 17 länder med avseende på FLT3-mutationer, och av dessa rekryterades 717 patienter mellan 18 och 60 år. De randomiserades bland annat efter vilka subtyper av mutationer i FLT3 de hade, antingen TKD (tyrosine kinase domain) eller ITD (internal tandem duplications), de senare uppdelade i ITD 0,05-0,7 (low allelic mutation fraction) respektive ITD högre än 0,7 (high allelic mutation fraction).

Patienterna behandlades med antingen midostaurin eller placebo som tillägg till sedvanlig cytotostatikaterapi. Doseringsen av midostaurin var 50 mg två gånger om dagen 8-21 under induktions- och konsolideringscyklerna. Sam-

ma dos gavs sedan som mono- och underhållsterapi i ett år efter avslutad konsolidering. Stamcellstransplantation var tillåten. Studiens primära endpoint var total överlevnad, OS.

Vid utvärderingen var det ingen patient som stod kvar på någon aktiv anti-leukemisk behandling, och medianuppföljningstiden för de överlevande patienterna var 57 månader. Den totala femårsöverlevnaden var 50,9 procent för de patienter som fick tillägg av midostaurin, jämfört med 43,9 procent för de som fick placebo. Median-OS blev 74,7 månader för midostauringruppen och endast 25,6 månader i placebogruppen. Den händelsefria överlevnaden (median-EFS) var betydligt lägre, 8,0 månader för midostaurin och bara 3,6 månader för placebo.

Drygt hälften av patienterna genomgick allogen stamcellstransplantation, 58 procent i midostauringruppen och 54 procent i placebogruppen. Mediantiden till transplantationen var likartad i båda

behandlingsarmarna, och skillnaderna i OS- och EFS mellan behandlingsgruppen och placebogruppen var ungefär desamma om man i de statistiska analyserna inte räknade med de som transplanterades.

Fördelarna med midostaurin gentemot placebo var ungefär lika stora i de tre olika genetiska subgrupperna: Patienterna med FLT3-TKD-mutationer hade längst överlevnad, därefter de med FLT3-ITD 0,05-0,7 (low allelic mutation fraction) och sämst de som hade FLT3-ITD mer än 0,7 (high allelic mutation fraction). Analyserna av allvarliga biverkningar (grad 3 och högre) visade inga statistiskt signifikanta skillnader mellan midostaurin- och placebogruppen.

– Vår studie visar att tillägg av multikinashämmaren midostaurin till standard cytotostatikaterapi förbättrar den händelsefria och totala överlevnaden hos vuxna nydiagnostiserade AML-patienter med FLT3-mutationer, säger professor *Richard Stone*, Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston,



”Tillägg av multikinashämmaren midostaurin till standardterapi med cytostatika förbättrar överlevnaden hos AML-patienter med FLT3-mutationer, vilket är ett efterlängtat framsteg för denna svårbehandlade patientgrupp”, säger Richard Stone, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, USA.

USA. Det är ett efterlängtat framsteg för denna svårbehandlade patientgrupp. Midostaurin i kombination med cytostatika bör nu också utvärderas för andra grupper av AML-patienter, till exempel de med FLT3 wild type och även för patienter i andra åldrar än 18-60 år.

FORTSATT FRAMGÅNGAR MED IMMUNTERAPI MOT ALL

Under de senaste åren har det rapporterats lovande resultat av behandling med den bispecifika antikroppen blinatumumab mot svåra former av B-cells-ALL, akut lymfatisk leukemi. Mer än 90 procent av leukemicellerna i olika B-cells-maligniteter uttrycker ytantigenet CD19. Blinatumumab binder dels till CD19 på B-cellerna, dels till CD3 på T-celler. Det gör att cytotoxiska T-celler stimuleras till att angripa och eliminera CD19-positiva leukemiceller. Blinatumumab har nyligen godkänts både i USA och Europa och har i FASS indikationen ”behandling av vuxna med Phi-

ladelphia-negativ recidiverande eller refraktär pre-B akut lymfatisk leukemi”.

På ASH-mötet presenterades bland annat en långtidsuppföljning av en internationell fas II-studie (abstract 680) där blinatumumab gavs till 116 vuxna B-ALL-patienter som var i remission men som trots tre eller flera intensiva cytostatikabehandlingar hade minimal kvarvarande sjukdom, MRD (definierad som en eller fler leukemiceller per tusen celler). De allra flesta ALL-patienter som har kvar eller utvecklar MRD efter standardinduktions- och konsolideringsbehandling drabbas av återfall trots fortsatt kemoterapi, och de som haft hög MRD har ökad återfallsrisk även efter genomgången stamcellstransplantation.

Blinatumumab, 15 mikrogram per kvm dagligen, gavs som kontinuerlig intravenös infusion i fyra veckor, följt av två veckors uppehåll. Patienternas medianålder var 45 år (18-76 år), och de fick högst fyra behandlingscykler med blinatumumab. Ingen av patienterna



Enligt Nicola Göckbuget, Goethe University Hospital, Frankfurt, Tyskland, kan behandling med blinatumomab effektivt eliminera minimal kvarvarande sjukdom hos ALL-patienter, vilket har stor betydelse för det fortsatta förloppet.

hade tidigare genomgått allogen stamcellstransplantation, men när som helst efter den första cykeln kunde de som uppfyllde transplantationskriterierna erbjudas en sådan.

Efter den första behandlingscykeln med blinatumomab uppnådde hela 80 procent komplett MRD-respons, det vill säga att kvarvarande sjukdom inte kunde detekteras. Medianöverlevnaden (OS) för hela patientgruppen var 36,5 månader, och efter 18 månaders uppföljning var den återfallsfria överlevnaden (RFS) 54 procent. Mer än hälften, 67 procent, av patienterna kunde genomgå stamcellstransplantation när de var i kontinuerlig remission efter behandling med blinatumomab.

– Resultaten visar att behandling med blinatumomab eliminerade minimal kvarvarande sjukdom hos många av patienterna, vilket hade stor betydelse för det fortsatta förloppet, kommenterar dr Nicola Göckbuget, chef för Study Center of the Comprehensive Cancer Center, Goethe University Hospital, Frankfurt, Tyskland. De patienter som uppnådde komplett MRD-respons efter behand-

ling med blinatumomab hade längre total överlevnad, återfallsfri överlevnad och längre varaktighet av respons, jämfört med dem som inte uppnådde komplett MRD-respons. Detta understryker vikten av att så tidigt och effektivt som möjligt eliminera minimal kvarvarande sjukdom vid ALL. Hur den efterföljande stamcellstransplantation i sig påverkade resultaten kunde dock inte utvärderas i denna studie.

- På ASH-mötet presenterades också flera studier av immunterapi med genetiskt modifierade T-celler, så kallade CTL019-celler. Metoden har visat anmärkningsvärt goda resultat mot svåra former av B-cells maligniteter, och hittills har mer än 200 patienter behandlats. En av de mest uppmärksammade presentationerna (abstract 681) innehöll uppdaterade resultat från en pilotstudie med totalt 59 unga patienter med recidiverande/refraktär akut lymfatisk leukemi (r/r ALL).

Patienternas ålder varierade mellan 4 och 24 år (median 11 år). Alla hade fått två eller flera återfall, och majoriteten var refraktära mot tidigare terapier, inklusive stamcellstransplantation. Patienterna fick en mediandos av 4,3 miljoner CTL019-celler per kg kroppsvikt, infunderade under ett eller två (i ett fall tre) dygn. Medianuppföljningstiden var tolv månader.

– En månad efter behandlingen hade 55 patienter, 93 procent, uppnått komplett remission, berättar professor *Stephan Grupp*, Division of Oncology and Center for Childhood Cancer Research, Children's Hospital of Philadelphia, USA. Den remissionsfria överlevnaden var efter sex månader 76 procent och efter tolv månader 55 procent. Total överlevnad ett år efter behandlingen var 78 procent. Hittills har 18 patienter varit i remission längre än ett år, några i mer än tre år, och 13 av dessa har inte fått någon ytterligare antileukemisk terapi. Ännu har inget återfall inträffat senare än ett år efter CTL019-terapi.

Fyra av de 55 patienterna, sju procent, svarade inte alls på behandlingen med CTL019-celler. Man vet inte varför, men enligt Stephan Grupp kan det vara någon inneboende faktor i deras modifierade T-celler som gör att de inte förökar sig in vivo, och då uteblir naturligtvis responsen. Två tredjedelar av återfallen

berodde på "antigen escape", det vill säga att leukemicellerna efter ett antal månader förändrades från att vara CD19-positiva till att bli CD19-negativa. En tredjedel av de patienter som fick återfall var fortfarande CD19-positiva; hos de flesta av dessa hade av någon anledning de infunderade CTL019-cellerna försvunnit inom tre till sex månader.

Fem patienter hade tidigare hade varit refraktära mot terapi med antikroppen blinatumomab, men fyra av dessa uppnådde komplett remission av CTL019-behandlingen. Tre av dem fick dock senare återfall på grund av att deras sjukdom blev CD19-negativ. Sex av de patienter som fick återfall eller inte alls svarade på CTL019-behandlingen genomgick en efterföljande stamcellstransplantation, och en patient fick istället donor lymphocyte infusion (DLI).

De allra flesta patienter, 90 procent, drabbades av cytokine release syndrome (CRS grad 1-4) som en följd av det stora sönderfallet av leukemiceller. Detaljerade cytokinanalyser visade värden upp



"Behandling med CTL019-celler kan orsaka komplett remission som i vissa fall består i mer än tre år hos barn och unga vuxna med svår recidiverande/refraktär ALL", säger Stephan Grupp, Center for Childhood Cancer Research, Children's Hospital of Philadelphia, USA.

Boka dig för vårt **nyhetsbrev** och Onkologi i Sverige som **blädderbar PDF**

Vi skickar sedan flera år tillbaka ett nyhetsbrev där vi länkar de nyheter vi lagt ut på www.onkologiisverige.se under veckan som gått. Det blir med andra ord en bra sammanfattning av nyhetsflödet inom ert område. Om du vill hålla dig uppdaterad går du in på webbsidan och anmäler dig i det formulär du hittar under en stor knapp som det står prenumerera på i högerspalten på förstasidan. Där kan du också klicka för om du vill ha tidningen som blädderbar PDF. Om du hellre skickar ett mail med uppgifterna till redaktionen@pharma-industry.se går det lika bra.

Onkologi i sverige
den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

Pharma Industry Publishing AB
Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
telefon +46 8 570 10 520
e-mail: redaktionen@pharma-industry.se
Hemsida: www.pharma-industry.se



till tusen gånger det normala av IL-6 och IF-gamma, och även nivåerna av IL-2R var kraftigt förhöjda. Knappt en tredjedel av patienterna fick så kraftig CRS att de behövde behandling på grund av hemodynamisk eller respiratorisk instabilitet. I samtliga fall kunde CRS-reaktionerna framgångsrikt hävas, bland annat med IL-6-receptorantagonisten tocilizumab och kortikosteroider.

Den B-cellsplasi som följer av lyckad CTL019-terapi har kontinuerligt behandlats med immunglobuliner intravenöst, och det har inte inträffat några allvarliga infektionskomplikationer. Man har inte heller noterat några GVHD-reaktioner hos de 35 patienter som tidigare genomgått allogen stamcellstransplantation, detta alltså trots att de T-celler som man samlade in och efter den genetiska modifieringen infunderade tillbaka till respektive patient ursprungligen kom från en donator.

– Vår studie visar att CTL019-celler kraftfullt kan föröka sig in vivo och orsaka komplett remission som i vissa fall kan bestå i mer än tre år hos barn och unga vuxna med svår recidiverande/re-

"Hos 30-40 procent av vuxna patienter med BCP-ALL uttrycks antigenet CD20 på leukemi-cellerna, och det anses vara förknippat med sämre prognos."

fraktär ALL, summerar Stephan Grupp. Behandlingen kan även vara livräddande för patienter som fått återfall efter allogen stamcellstransplantation. Men tyvärr fungerar inte behandlingen för alla, och vi behöver bland annat få svar på varför vissa patienter utvecklar CD19-negativitet och varför en del får återfall trots att deras leukemiceller fortfarande är CD19-positiva. Flera fas II-multicenter-studier med CTL019-celler är nu på gång.

- Hos 30-40 procent av vuxna patienter med BCP-ALL (B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia) uttrycks antigenet CD20 på leukemicellerna, och det anses vara förknippat med sämre prognos. Terapi med den monoklonala CD20-antikroppen rituximab har signifikant förbättrat överlevnaden vid bland

annat B-cells non-Hodgkin's lymfom, och en retrospektiv studie tyder på att även patienter med BCP-ALL kan ha nytta av detta läkemedel. På ASH-mötet presenterades resultat från den första randomiserade studien som utvärderar effekterna av rituximab som tillägg till kemoterapi för patienter med BCP-ALL (GRAALL-R 2005, abstract 1).

I studien ingick 209 nydiagnostiserade och tidigare obehandlade patienter med Ph-negativ BCP-ALL. De var alla CD20-positiva, enligt definitionen att 20 procent eller mer av deras leukemiceller uttryckte antigenet CD20. Medianåldern var 40 år (18-59 år). Hälften av patienterna fick sedvanlig cytotostatikaterapi, medan den andra hälften under de olika behandlingsfaserna dessutom fick sammanlagt 16-18 doser av rituximab.



Enligt Sebastian Maury, Hopital Henri Mondor, Créteil, Frankrike, bör tillägg med den monoklonala antikroppen rituximab till sedvanlig cytostatikaterapi bli standardbehandling mot CD20-positiv BCP-ALL.

För de patienter som hade en eller flera högriskfaktorer och en möjlig donator, erbjöds allogen stamcellstransplantation när de hade uppnått den första kompletta remissionen. Medianuppföljningstiden var 30 månader.

– Den händelsefria överlevnaden blev 65 procent i den grupp som fick tillägg med rituximab jämfört med 52 procent för dem som enbart fick standardbehandling, säger professor *Sebastian Maury*, Hematology, Hopital Henri Mondor, Créteil, Frankrike. Även den totala överlevnaden var längre för rituximab-gruppen när man i analyserna inte räknar med de patienter som genomgick stamcellstransplantation. Antalet allvarliga biverkningar skilde sig inte nämnvärt mellan de båda patientgrupperna. Vår slutsats är att tillägg med rituximab bör bli standardbehandling mot CD20-positiv BCP-ALL, men optimalt dosschema för rituximab är ännu inte fastställt.

GODA RESULTAT AV PRECISIONS-LÄKEMEDEL MOT KLL

Även vid detta ASH-möte presenterades nya framgångar med precisionsläkeme-

del mot kronisk lymfatisk leukemi, KLL. Läkemedlet ibrutinib är en potent hämmare av enzymet Brutons tyrosinkinasa (BTK), som är en viktig signalmolekyl för B-cellsreceptorn och som visat sig vara en betydelsefull sjukdomsdrivande mekanism vid flera B-cells maligniteter. Ibrutinib har i ett flertal tidigare studier visat sig effektivt mot bland annat refraktära former av KLL. Några av de godkända indikationerna för ibrutinib i vårt land är vuxna patienter ”som har fått minst en tidigare behandling, eller som första linjens behandling vid förekomst av 17p-deletion eller TP53-mutation hos patienter som är olämpliga för immunkemoterapi”.

– För gamla och sköra KLL-patienter är fludarabin-baserade cytostatikaregimer olämpliga, och därför används ofta klorambucil som första linjens behandling till äldre, säger *Alessandra Tedeschi*, läkare vid Azienda Ospedaliera Niguarda Cà Granda, Milano, Italien. I en tidigare fas II-studie har monoterapi med ibrutinib gett mycket goda resultat hos nydiagnostiserade KLL-patienter under 65 år. Vi har nu genomfört en internationell randomiserad fas III-studie där behandling med ibrutinib jämfördes med klorambucil till patienter 65 år och äldre som inte tidigare fått någon anti-leukemisk terapi.

I studien (RESONATE-2, abstract 495) ingick 269 patienter med aktiv sjukdom, medianålder 73 år. KLL-patienter med 17p-deletion exkluderades, liksom de som behandlades med warfarin. Hälften av patienterna fick ibrutinib (fram till sjukdomsprogression eller oacceptabla biverkningar) och den andra halvan klorambucil. Medianuppföljningstiden var 18,4 månader.

Resultaten visade stora fördelar för ibrutinib gentemot klorambucil. Den progressionsfria överlevnaden vid 18 månader var 94 procent för ibrutinib-patienterna, jämfört med 45 procent för klorambucil-gruppen. Total överlevnad vid 24 månader var 98 procent (ibrutinib) respektive 85 procent (klorambucil). Biverkningar som ledde till avbruten behandling var mer än dubbelt så vanliga bland klorambucil-patienterna. När studien avslutades stod 87 procent av ibrutinibpatienterna kvar på läkemedlet, och 32 procent av de som först fick klorambucil hade korsats över till ibrutinib.

– Risken för sjukdomsprogression var 91 procent lägre och risken att avlida 84 procent lägre för de patienter som fick ibrutinib jämfört med de som fick klorambucil, kommenterar *Alessandra Tedeschi*. Ibrutinib-behandlingen ledde också till förbättrad benmärgsfunktion med bestående ökning av hemoglobin- och trombocytnivåerna. Sammantaget visar vår studie att monoterapi med ibrutinib är överlägset traditionell kemoterapi som första linjens behandling till KLL-patienter som är 65 år och äldre och som inte tidigare har fått antileukemisk behandling.

• Ett annat nyligen registrerat läkemedel mot kronisk lymfatisk leukemi är PI3Kdelta-hämmaren idelalisib, som i Sverige är godkänt i kombination med rituximab till vuxna KLL-patienter som har fått minst en tidigare behandling och som första linjens behandling vid 17p-deletion eller TP53-mutation hos patienter som inte är lämpliga för immunkemoterapi. Idelalisib inducerar



”Monoterapi med BTK-hämmaren ibrutinib är överlägset klorambucil som första linjens behandling till KLL-patienter äldre än 65 år som inte tidigare har fått antileukemisk behandling”, säger *Alessandra Tedeschi*, Azienda Ospedaliera Niguarda Cà Granda, Milano, Italien.

apoptos och hämmar proliferation samt motverkar homing och retention av maligna B-celler i tumörens mikromiljö.

Andrew Zelenetz, onkolog vid Department of Medicine, Lymphoma Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, redogjorde för en randomiserad, dubbelblind fas III-studie där idelalisib respektive placebo gavs som tillägg till bendamustin och rituximab till patienter med recidiverande/refraktär kronisk lymfatisk leukemi, r/r KLL (NCT01569295, abstract LBA-5).

Drygt hälften av patienterna var under 65 år, knappt hälften var i rai-stadium III eller IV och de hade tidigare fått mellan en och tretton tidigare behandlingar (median två). Medianuppföljningstiden var tolv månader. Behandlingsgruppen, 195 patienter, fick sex 28-dagarscykler med bendamustin och rituximab samt idelalisib kontinuerligt, två gånger dagligen. Övriga 195 patienter fick placebo istället för idelalisib.

Den progressionsfria överlevnaden (median-PFS) blev 23,1 månader i idelalisib-gruppen jämfört med endast 11,1 månader i placebogruppen. Kombinati-

onen idelalisib plus bendamustin och rituximab gav bättre resultat i samtliga subgrupper, oavsett om patienterna hade eller inte hade 17p-deletion, IGHV- eller TP53-mutationer. I idelalisib-gruppen inträffade totalt 34 dödsfall jämfört med 51 i placebo-gruppen. Antalet allvarliga biverkningar, grad 3 och högre, var dock fler bland de patienter som fick tillägg med idelalisib.

– Studien visar att idelalisib är överlägset placebo som tillägg till bendamustin och rituximab för patienter med recidiverande/refraktär KLL, summerar Andrew Zelenetz. Såväl progressionsfri som total överlevnad var betydligt längre för de patienter som fick idelalisib. Säkerhetsprofilen var acceptabel och i linje med tidigare studier. Vår slutsats är att kombinationen idelalisib plus bendamustin och rituximab representerar en ny, viktig behandlingsmöjlighet för patienter med r/r KLL.

• Prognosen för KLL-patienter med 17p-deletion är som regel dålig, och även med modern immunkemoterapi är den progressionsfria överlevnaden (median-PFS) mindre än 12 månader. Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) är en oral selektiv BCL2-hämmare som inducerar apoptos i KLL-celler oberoende av p53. En tidigare fas I-studie har visat att venetoclax ledde till 79 procents ORR (overall response rate) vid r/r KLL, däribland patienter som hade 17 p-deletion. På ASH-mötet redovisades resultat från en fas II-studie där venetoclax gavs som monoterapi till 107 KLL-patienter, varav alla utom en hade 17p-deletion (abstract LBA-6).

Patienternas medianålder var 67 år (37-85 år), och de hade tidigare fått mellan en och tio behandlingar (median två). Drygt en tredjedel var refraktära mot fludarabin och hälften refraktära mot bendamustin. Risken för TLS (tumor lysis syndrome) på grund av mycket stora lymfkörtlar bedömdes vara hög hos drygt 40 procent av patienterna. För att förebygga detta gavs venetoclax i successivt ökande doser under fem veckor; 20, 50, 100, 200 respektive 400 mg dagligen. Behandlingen med 400 mg fortsatte sedan fram till sjukdomsprogression eller tills den avbröts av andra orsaker. Medianuppföljningstid var 12,1 månader.



"Vi hoppas att venetoclax kan bli ett effektivt kompletterande läkemedel för patienter med recidiverande/refraktär KLL som har 17p-deletion", säger Stephan Stilgenbauer, Ulm University, Tyskland.



Enligt Andrew Zelenetz, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, är tillägg av PI3Kdelta-hämmaren idelalisib till bendamustin och rituximab en viktig ny behandlingskombination för patienter med recidiverande/refraktär KLL.

Responsen bedömdes både av forskarna och av en oberoende granskningskommitté (IRC). Enligt den sistnämnda var den totala responsfrekvensen (OR) 79,4 procent, och av dessa hade 7,5 procent uppnått komplett respons. Mediantid till första respons var 0,8 månader och till komplett respons 8,2 månader. Den progressionsfria överlevnaden vid 12 månader var 72 procent och total överlevnad 87 procent. Av de 45 patienter som testades hade 18 inga tecken på kvarvarande sjukdom i perifert blod.

– Resultaten visar att monoterapi med venetoclax även hos dessa KLL-patienter med ultrahög risk kan ge hög responsfrekvens samt djup och varaktig remission, kommenterar professor *Stephan Stilgenbauer*, Department of Internal Medicine III, Ulm University, Tyskland. Biverkningarna var acceptabla och skilde sig inte nämnvärt från sedvanlig immunkemoterapi. Vår förhoppning är att venetoclax kan bli ett attraktivt komplement till nya behandlingskombinationer för r/r KLL-patienter med 17p-deletion.

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT
FOTO: AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY

