



Welcome to #ASH16

När ASH slog upp dörrarna i december 2016 kom över 200 av de många delegaterna på världens största hematologikongress från Sverige.

58:e ASH-kongressen hölls i San Diego:

FOKUS PÅ AKUT MYELOISK **OCH IMMUNTERAPI MOT**



Flera nya precisionsläkemedel som tillägg till sedvanlig terapi har gett lovande resultat vid en av de allra svåraste leukemierna, AML. På ASH-mötet presenterade världslidande experter även en stor klinisk forskningssatsning på "mutationsstyrd" behandling mot sjukdomen, "Beat AML Master Trial". Goda effekter rapporterades också av immunterapi med CAR-T-celler och nya monoklonala antikroppar mot refraktära former av lymfom.

Det blev rekorddeltagande på det 58:e ASH-mötet, som den 3-6 december hölls i ett varmt och soligt San Diego. Kongressen samlade 27 380 deltagare från 115 olika länder, därav 15 331 från USA och 209 från Sverige. Totalt hade 4 805 abstracts accepterats, och som vanligt presenterades en mängd nyheter gällande ett stort spektrum av hematologiska maligniteter. Samtliga abstracts finns tillgängliga på: www.hematology.org

Några genomgående teman var precisionsmedicin, immunonkologi och vikten av att utveckla och förfinna metoder för att mäta minimal kvarvarande sjukdom (minimal residual disease, MRD). I år var fokus bland annat inställt på två av de mest svårbehandlade sjukdomsgrupperna, akut myeloisk leukemi, AML, och refraktära former av lymfom.

De senaste årtiondena har det inte skett några terapeutiska genombrott vid AML, och varje liten förbättring är därför efterlängtd. På ASH-mötet redovisades flera nyheter som förhoppningsvis kan bidra till att förbättra behandlingsresultaten och prognosen vid AML.

ANTIKROPP RIKTAD MOT CD33

Standard-induktionsbehandling för AML-patienter yngre än 65 år har i mer än fyrtio år varit 7 + 3, det vill säga kon-

LEUKEMI REFRAKTÄRA LYMFOM



SOCIETY OF HEMATOLOGY

AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY

AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY

OF HEMATOLOGY



Altheiri Conland

tinuerlig infusion av cytarabin under sju dagar och en antracyclin i tre dagar. En relativt hög andel av patienterna uppnår initialt morfologisk komplett respons (CR), men många är antingen primärt resistenta mot behandlingen eller har molekylära tecken på kvarvarande MRD (minimal residual disease) även efter en andra induktionskur. Man vet att frånvaro av MRD efter induktionsbehandlingen är associerad med bättre överlevnad.

– Yt antigenet CD33 uttrycks på blastcellerna hos ungefär 90 procent av AML-patienterna, och det är därför ett attraktivt mål för antileukemisk terapi, oavsett genetisk heterogenitet och mutationsstatus, säger professor Harry Erba, University of Alabama, Birmingham, USA. I en fas Ib-studie utvärderade vi effekterna av den monoklonala anti-CD33 antikroppen vadastuximab talirine (33A) som tillägg till sedvanlig induktionsbehandling hos nydiagnostiserade AML-patienter mellan 18 och 65 år (abstract 211).

Hittills har 42 patienter behandlats i denna pågående studie. Vadastuximab talirine gavs på dag 1 och 4 i induktionsbehandlingen, och responsen utvärderades på dag 15 och 28. God respons (CRc) uppnåddes av 76 procent av patienterna, varav 60 procent CR och resterande CRi.

Bland patienterna med låg cytogenetisk risk (enligt MRC) var CRc (CR + CRi) 100 procent, medan den var 86 procent hos dem med intermediär risk och 60 procent hos dem med ogynnsam cytogenetisk risk. Hela 94 procent av patienterna uppnådde CRc efter endast en induktionscykel, och 78 procent av CRc-patienterna blev MRD-negativa. Biverkningarna var i stort sett likvärdiga med de som kan förväntas med enbart standard-induktionsbehandling.

– Resultaten visar att vadastuximab talirine på ett säkert sätt kan kombineras med sedvanlig 7 + 3-behandling till nydiagnostiserade AML-patienter och att denna kombination i hög frekvens ger snabb och djup remission redan efter den första induktionscykeln, summerar Harry Erba. Det återstår dock att se om detta har långsiktig effekt och kan förbättra den sjukdomsfria överlevnaden. En randomiserad fas 2-studie där vadastuximab talirine plus 7 + 3 jämförs med enbart 7 + 3 kommer att påbörjas under år 2017.

SELEKTIV FLT3/AXL-HÄMMARE

Sjukdomsaktiverande mutationer i FLT3 förekommer hos omkring 30 procent av AML-patienterna. Gilteritinib (ASP2215) är en ny oral selektiv FLT3/AXL-hämmare som är verksamt mot FLT3-ITD- och FLT3-D835-mutationer. I den första humana fas I/II-doseskaleringsstudien med gilteritinib (Chrysalis Trial) utvärderades läkemedlets effekt hos vuxna patienter med R/R (relapsed/refractory) AML (abstract 1069).

Sammanlagt 252 patienter mellan 21 och 90 år (median 62 år) rekryterades från 28 centra i USA och Europa. De delades in i sju grupper, som behandlades med dagliga doser

på mellan 20 och 450 mg gilteritinib. Alla patienter hade inte verifierade FLT3-mutationer, men de flesta hade genomgått tunga behandlingar. Mer än två tredjedelar hade tidigare fått två eller fler terapier, 29 procent hade genomgått stamcellstransplantation och 25 procent hade behandlats med kinashämmare, vanligen sorafenib.

Resultaten visade att gilteritinib hade god effekt hos patienter med FLT3-mutationer, där ORR (overall response rate) var 49 procent. För gruppen med wild-type FLT3 var dock ORR bara 12 procent. Mediantiden till bästa respons var 7,2 veckor, medianduration av respons var 20 veckor och överlevnaden (median OS) 31 veckor, vilket enligt forskarna var bättre än förväntat jämfört med standardterapi. Den maximala tolererade dosen visade sig vara 300 mg dagligen, och i 450 mg-kohorten var bland annat diarré och förhöjda levertransaminaser dosbegränsande biverkningar.

Forskarna summerar att gilteritinib tolererades väl och åstadkom förlängd och kliniskt betydelsefull respons hos R/R AML-patienter med FLT3-mutationer. Förhoppningen är att läkemedlet även på längre sikt kan förbättra överlevnaden för denna patientgrupp. Detta ska bland annat undersökas i en kommande fas 3-studie där 120 mg gilteritinib dagligen ges till FLT3-positiva AML-patienter efter första linjens behandling.

KOMBINATION MED PD-1-HÄMMARE

Nivolumab, en monoklonal antikropp som stimulerar immunförsvaret att angripa cancerceller, är för närvarande godkänd för behandling av flera solida tumörer, bland annat metastaserande malignt melanom, icke-småcellig lungcancer och njurcancer. På senare tid har läkemedlet även prövats mot hematologiska maligniteter. Nivolumab binder till receptorn PD-1 (programmerad död-1) och blockerar dess bindning till liganderna PD-L1 och PD-L2. Det resulterar bland annat i att T-cellernas attack mot tumörceller förstärks.

Patienter med AML har i sin benmärg ökat antal PD-1-positiva CD8-T-celler, men enbart PD1-hämning har begränsad effekt vid AML. Läkemedlet azacitidin, AZA, uppregerar PD-1 och PD-L1 vid AML, vilket har kopplats till leukemicellers motståndskraft mot AZA. Men denna uppregering och AZA-resistens kan förhindras med PD-1-hämmaren nivolumab.

I en fas IB/II-studie kombinerades azacitidin (75 mg/m² dag 1-7) med nivolumab (3 mg/kg dag 1 och 14) till en grupp AML-patienter som hade ogynnsam mutationsprofil och fått återfall efter initial behandling (abstract 763). Patienterna var mellan 45 och 90 år, median 69 år. Behandlingskurerna upprepades var fjärde till femte vecka, och resultaten utvärderades nu hos 35 patienter som genomgått minst tre behandlingskuror.

Komplett remission (CR eller CRi) uppnåddes av 18 procent, 15 procent fick hematologisk förbättring (HI) och hos 26 procent minskade antalet blastceller i benmärgen med mer än 50 procent. Nio procent hade stabil sjukdom i mer än ett halvår, men 34 procent drabbades av sjukdomsprogression. Enligt forskarna är denna reponsesfrekvens bättre jämfört med historiska data för enbart azacitidin-behand-

”Den monoklonala CD33-antikroppen vadastuximab talirine ger god respons och kan på ett säkert sätt kombineras med 7 + 3-behandling till nydiagnostiserade AML-patienter”, säger Harry Erba, Birmingham, USA.



Enligt Jeffrey Lancet, Tampa, Florida, kan induktionsbehandling med CPX-351 förbättra överlevnaden för äldre patienter med högrisk-AML.

ling. Detsamma gäller den totala överlevnaden (median OS), som i denna studie var 9,3 månader. De patienter som fick bäst respons hade i sin benmärg initialt högre nivåer av CD8-positiva T-effektorceller men lägre antal T-regulatoriska celler, detta jämfört med de som svarade dåligt på behandlingen.

Forskarna summerar att full dos av azacitidin kombinerad med nivolumab tolereras väl och kan ge god respons hos recidiverande AML-patienter med högriskmutationer. Behandlingen medför immunologiska biverkningar som dock kan bemästras med adekvat steroidbehandling.

BCL-2-HÄMMARE PLUS LÅGDOS CYTARABIN

För äldre AML-patienter är behandlingsmöjligheterna begränsade, eftersom de ofta har svårt att klara av och få nytta av den intensiva induktionsterapi med cytarabin och en antracyklin (7 + 3). Behandling med enbart lågdos-cytarabin, LDAC, har endast måttlig effekt med en responsfrekvens (CR+CRi) på mellan 10 och 20 procent.

Proteinet BCL-2, som motverkar programmerad celldöd, är ofta överuttryckt vid flera hematologiska maligniteter. Hämmning av detta anti-apoptotiska protein har också visat sig ge kliniskt betydelsefulla effekter. Venetoklax är en selektiv, oral BCL-2-hämmare som nyligen har godkänts för behandling vid svår KLL, och monoterapi med läkemedlet har även visat aktivitet mot R/R AML.

I en fas I/II-multicenterstudie kombinerades LDAC (20 mg/m² cytarabin dag 1-10 subcutant i 28-dagarscykler) med venetoklax 600 mg dagligen till äldre nydiagnostiserade AML-patienter som inte fått någon tidigare AML-behandling (abstract 102). På ASH presenterades resultaten för 61 patienter mellan 66 och 87 år, median 74 år. Knappt hälften hade sekundär AML, cirka 60 procent bedömdes ha intermediär cytogenetisk risk och omkring 30 procent ogynnsam sådan.

Den totala responsfrekvensen (CR+CRi+PR) blev 61 procent; 21 procent uppnådde CR, 33 procent CRi och 7 procent PR. Bland de 33 patienter som svarade bäst var det 70 procent som uppnådde CR eller CRi under den första eller andra behandlingscykeln. Kombinationen LDAC plus venetoklax visade sig ha effekt på flera AML-varianter och mutationer, bland annat FLT3-ITD/TKD- och IDH1/2-mutationer. Vanligaste grad 3-4-biverkningar var neutropeni, hypokalemi, hypofosfatemi och hypertension.

Den initiala responsen var starkt korrelerad till ORR, och 20 månader efter behandlingsstart var det 37 patienter (61 procent) som fortfarande levde. Forskarnas slutsats är att LDAC plus venetoklax är en säker och effektiv kombination till äldre AML-patienter (65 år och äldre) som inte kan få intensiv antracyklin-innehållande kemoterapi. Nu planeras också en randomiserad studie med denna behandlingskombination.

NY BEREDNINGSFORM GER SYNERGIEFFEKTER

Redan år 1973 utvecklades 7 + 3-protokollet för cytarabin och antracyklin-substansen daunorubicin, som fortfarande är standard-induktionsbehandling vid AML. Som tidigare nämnts är kombinationer som innehåller antracykliner

ANTALET KVARVARANDE MUTATIONER PÅVERKAR PROGNOSEN

Många genförändringar som har betydelse för förloppet och prognosen vid AML har kartlagts, vilket gör det möjligt att hos varje nydiagnostiserad patient identifiera en profil av sjukdomsdrivande mutationer. I en uppmärksam studie, som bland annat presenterades på "Best of ASH", undersökte forskarna vilken betydelse som antalet kvarvarande mutationer efter induktionsbehandlingen har för den sjukdomsfria överlevnaden vid AML (abstract 1208).

I studien ingick sammanlagt 69 vuxna AML-patienter, 45 som fortlöpande rekryterades och 24 som analyserades retrospektivt. Med cytogenetiska metoder och modern sekvenseringsteknik (NGS) med en panel omfattande 122 gener analyserades klonal arkitektur och mutationsstatus vid diagnosen. Baserat på de initiala resultaten designade forskarna sedan förfinade individuella paneler, som förbättrade känsligheten (Halople High Sensitivity, HS-NGS-assays). Dessa användes för analys av mutationer i det fåtal leukemisceller som fanns kvar hos patienter som efter induktionsbehandlingen uppnått komplett respons (CR) men hade positiv MRD (minimal residual disease). Detektionströskeln (VAF, variant allele frequency) bestämdes till 0,2 procent, det vill säga två promille.

Hos de 69 patienterna identifierades mellan 0 och 10 (median 4) genetiska eller kromosomala avvikelser. I MRD-proverna, som togs när patienterna var i remission, var det framför allt leukemisceller med mutationer i följande gener som fanns kvar efter induktionsbehandlingen: DNMT3A, TET2, ASXL1, EZH2, IDH1, TP53, SRSF2 och U2AF1. De kloner som oftast hade eliminerats efter den initiala terapin och alltså inte kunde detekteras i MRD-proverna var celler med

mutationer i följande gener: FLT3, NRAS, KIT, NPM1, CEBPA, WT1, IDH2 och BCOR.

Sjukdomsförloppet för de patienter som enligt MRD-proverna inte hade någon eller endast en kvarvarande mutation när de var i remission (CR) jämfördes sedan med de som i remission hade två eller fler mutationer. Sammanlagt 58 patienter var möjliga att utvärdera. Den leukemifria överlevnaden, LFS, efter två års uppföljning var cirka 65 procent för de med 0-1 mutationer men endast omkring 20 procent för de med 2 eller fler mutationer. Motsvarande siffror när man endast tog med de 40 patienter som hade en intermediär genetisk riskprofil var 57 procent respektive 19 procent.

Stora skillnader sågs även när man jämförde de som i remission (CR) hade noll till två kvarvarande mutationer med de som hade tre eller flera. I hela gruppen (50 patienter) var LFS efter ett års uppföljning 76 procent för de med 0-2 mutationer men bara 24 procent för de med 3 eller flera. För gruppen med intermediär cytogenetisk risk (36 patienter) var skillnaden ännu lite större, 76 procent respektive 22 procent.

Forskarnas slutsats är att antalet mutationer som kan detekteras i MRD-prover när patienterna är i klinisk remission efter induktionsbehandlingen har stor betydelse för det fortsatta sjukdomsförloppet. Prognosen är mycket dålig för de AML-patienter hos vilka man trots god respons (CR) kan detektera kvarvarande komplexa cellkloner. Forskarna betonar att större studier behövs för att konfirmera resultaten och att MRD-mätningar, som hjälp att styra behandlingen, måste bli standard även vid omhändertagandet av nydiagnostiserade AML-patienter.

mindre lämpliga för äldre patienter. I en stor fas III-studie testas en ny beredningsform för cytarabin och daunorubicin, CPX-351, till nydiagnostiserade AML-patienter mellan 60 och 75 år. CPX-351 innehåller samma substanser som den traditionella 7 + 3-regimen, men till skillnad från denna levereras läkemedlen inte separat utan tillsammans i speciella enheter uppbyggda av liposomer som likt ett cellmembran avgränsar innehållet.

Dessa "liposombehållare" kan samtidigt avge cytarabin och daunorubicin i ett optimalt molarförhållande, 5:1, vilket anses ge synergieffekter. Tidigare rapporter från denna fas III-studie har visat förbättrad överlevnad för de äldre patienter som hade randomiserats till CPX-351 jämfört med de som fick den vanliga 7 + 3-induktionsterapin. På ASH presenterades en subgruppsanalys gällande resultaten för de patienter som genomgick allogen stamcellstransplantation efter att först ha fått behandling med antingen CPX-351 eller 7 + 3 (abstract 906).

Av de totalt 309 patienter mellan 60 och 75 år som ingick i fas III-studien var det 91 som stamcellstransplanterades; 52 av de som fått CPX-351 och 39 av de som fått 7 + 3. Patienternas riskprofil i de båda grupperna var likvärdiga, men

andelen patienter över 70 år var högre i CPX-351-armen. Mortaliteten hundra dagar efter transplantationen blev 9,6 procent i CPX-351-armen jämfört med 20,5 procent i 7 + 3-armen. Två år efter stamcellstransplantation hade samtliga 39 patienter i 7 + 3-armen avlidit, men efter 30 månaders uppföljning var det mer än 60 procent av de 52 patienterna i CPX-351-gruppen som fortfarande levde.

– Vår analys visar att induktionsbehandling med CPX-351, jämfört med 7 + 3, förbättrar överlevnaden för äldre patienter med högrisk-AML, summerar professor Jeffrey Lancet, Department of Malignant Hematology, Moffitt Cancer Center, Tampa, Florida. Vi tror att beredningsformen CPX-351 relativt skonsamt levererar cytarabin och daunorubicin på ett synergistiskt sätt som optimerar dessa läkemedels celldödande förmåga.

– Tack vare den goda effektiviteten och lägre induktionsrelaterad morbiditet och mortalitet kan fler patienter transplanteras när de är i komplett remission och i bättre allmän kondition. Vår förhoppning är därför att behandling med CPX-351 bland annat ska kunna fungera som en effektiv bro till framgångsrik transplantation även för äldre patienter med svår AML, säger Jeffrey Lancet.



”Med vår speciella satsning på Beat AML Master Trial vill vi påskynda den kliniska forskningen och läkemedelsutvecklingen”, säger ASH nyvalde president Kenneth Anderson, Harvard Medical School, Boston.

KLINISK FORSKNINGSSATSNING PÅ AML

På en välbesökt presskonferens presenterades ”Beat AML Master Trial”, en stor klinisk forskningssatsning på AML som i oktober 2016 lanserades av den nordamerikanska organisationen Leukemia & Lymphoma Society (LLS) i samarbete med American Society of Hematology (ASH). LLS är världens största frivilliga sammanslutning som samlar in pengar till forskning om leukemisjukdomar.

– Studien ”Beat AML Master Trial” är designad för att påskynda den kliniska forskningen och läkemedelsutvecklingen, speciellt när det gäller riktade och individuellt anpassade behandlingsmetoder, säger ASH nyvalde president, professor Kenneth Anderson, verksam vid Dana-Farber Cancer Institute och Harvard Medical School, Boston, USA. Det finns mer än tio olika subtyper av AML, och för närvarande testas i olika studier mer än hundra terapeutiska substanser mot sjukdomen, som fortfarande är en av de mest dödliga leukemierna. I ”Beat AML Master Trial” räknar vi med att rekrytera över 500 patienter med nydiagnostiserad AML. Vi har valt att i början fokusera på de som är 60 år och äldre, som är de vanligaste AML-patienterna och som har sämst prognos, men senare räknar vi med att inkludera även yngre.

Studien genomförs vid fem av USA:s främsta cancercentra: Memorial Sloan Kettering Cancer Center i New York, The Ohio State University Comprehensive Cancer Center, OHSU Knight Cancer Institute i Oregon, Massachusetts General Hospital Cancer Center och Dana-Farber Cancer Institute i Massachusetts.

– Under den första veckan görs en omfattande genetisk screening av patientens benmärgsbiopsi, berättar professor Ross Levine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Beroende på hur mutationsprofilen ser ut hänvisas patienten till en behandlingsarm som innehåller en läkemedelssubstans riktad mot passande mål molekyler. Från början kommer det att finnas fyra sådana specifika behandlingsarmar, men de kommer sedan att utökas till ett tiotal.

– Om patientens leukemiceller inte uppvisar någon genetisk markör som ”matchar” med någon av behandlingsarmarna erbjuds han eller hon en annan forskningssubstans som har visat bred aktivitet mot AML. Alla patienter i studien kommer att få ett behandlingsalternativ. Vid utebliven effekt kommer det också att vara möjligt att byta behandlingsarm, säger Ross Levine.

– Med denna studie vill vi erbjuda patienterna ett ”snabbspår” till en matchande behandling – rätt patient till rätt läkemedelssubstans, betonar professor Louis DeGennaro, president och chief executive officer för The Leukemia & Lymphoma Society. I och med att ett tiotal experimentella substanser mot AML testas samtidigt hoppas vi få snabbare resultat än vid traditionella studier där effekterna av endast ett läkemedel eller en läkemedelskombination utvärderas. Vi hoppas också att ”Beat AML Master Trial” ska kunna bli en framgångsrik modell för framtida leukemisatsningar.



Enligt Ross Levine, New York, kommer ett tiotal olika forsknings- substanser riktade mot specifika mål-molekyler att testas i den kommande AML-studien.



"Vi hoppas att Beat AML Master Trial ska bli en framgångsrik modell för framtida leukemisatsningar", säger Louis DeGennaro, president för The Leukemia & Lymphoma Society.

MULTIKINASHÄMMARE VID FLT3-ITD

Hos omkring en fjärdedel av unga vuxna patienter med AML förekommer ITD (internal tandem duplications) i FLT3. Multikinashämmaren midostaurin som tillägg till intensiv kemoterapi (cytarabin plus daunorubicin) har visat aktivitet mot FLT3-mutationer, men dosreduktion kan bli nödvändig på grund av toxicitet och potentiella läkemedelsinteraktioner med starka CYP3A4-hämmare. Ett exempel är det antimykotiska medlet posakonazol som ofta ges profylaktiskt i samband med induktionsterapi för att undvika invasiva svampinfektioner.

I en pågående fas II-studie (AMLSG 16-10 trial) utvärderas effekterna av 7 + 3-induktionsbehandling kombinerad med midostaurin till nydiagnostiserade patienter (18-70 år, median 54 år) med FLT-ITD-positiv AML. Den första kohorten, 147 patienter, fick midostaurin 50 mg x 2 från och med dag 8 och fram till två dygn innan en eventuell andra induktionscykel startade. Första prioritet var att patienterna därefter skulle genomgå allogen stamcellstransplantation. Om det inte var möjligt fick patienterna istället tre behandlingscykler med åldersanpassad högdos-cytarabin (HDAC) i kombination med midostaurin från dag 6, följt av midostaurin som underhållsbehandling i upp till ett år.

I den andra kohorten, 137 patienter, ändrades studien så att dosen av midostaurin reducerades till 12,5 procent av den initiala i de fall som patienterna samtidigt fick behandling med starka CYP3A4-hämmare, till exempel pasakonazol. I en interimanalys (abstract 449) presenterades en jämförelse mellan de 147 patienterna i den första kohorten och de 137 patienterna i den andra kohorten, med fokus på hur patienternas ålder och dosanpassningen påverkade resultatet.

Inga skillnader i responsfrekvens på induktionsbehandlingen noterades mellan de båda kohorterna (medianuppföljningstid 18 månader). Bland de 146 patienter som genomgick allogen stamcellstransplantation sågs inte några skillnader mellan yngre och äldre patienter med avseende på incidens av återfall och dödsfall efter transplantationen. Man kunde inte heller identifiera några långsiktiga differenser relaterade till reduktionen av midostaurin under den första induktionsterapi.

Forskarnas slutsats är att tillägg av midostaurin till intensiv kemoterapi och som underhållsbehandling efter allogen stamcellstransplantation eller högdos-cytarabin är en lämplig och effektiv kombination, samt att varken patientens ålder eller initial dosanpassning av midostaurin tycks påverka behandlingsresultatet.

CAR-T-CELLER MOT REFRAKTÄRA LYMFOM

Immunterapi med framför allt den monoklonala antikroppen rituximab, som binder till antigenet CD20 på normala och maligna B-celler, har länge varit en hörnsten i behandlingen av non-Hodgkins lymfom, NHL. Med nuvarande terapier är dock prognosen dålig för de patienter som har aggressiva och refraktära former. I en meta-analys av 635 patienter med refraktär non-Hodgkins lymfom (SCHOLAR-1) var det bara 8 procent som uppnådde komplett

respons (CR), 18 procent som fick partiell respons (PR) och medianöverlevnaden (OS) var endast 6,6 månader.

I ett late breaking abstract (LBA-6), som också presenterades på "Best of ASH", redovisades mycket goda resultat från den första multicenter fas II-studien (ZUMA-1) med anti-CD19 CAR-T-celler mot refraktär, aggressiv NHL. Sådan immunterapi riktad mot ytantigenet CD19 har tidigare visat sig mycket framgångsrik mot flera svåra B-cells-maligniteter.

CAR står för chimeric antigen receptor, och den speciella form av CAR-T-cellsterapi som ges i den pågående ZUMA-1-studien har fått namnet KTE-C19. ZUMA-1 innehåller två patientkohorter, indelade efter tumörtyp. Kohort 1 består av patienter med refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL). Kohort 2 (separat redovisad i abstract 998) består av patienter med primärt mediastinalt B-cellslymfom (PMBCL) och transformerat follikulärt lymfom (TFL).

På ASH presenterades data för sammanlagt 93 patienter, 73 med DLBCL och 20 med PMBCL/TFL, som hade fått KTE-C19-behandling vid sammanlagt 22 olika centra och där uppföljningstiden för samtliga var längre än en månad. Medianåldern var 58 år (25-76 år), och alla hade tidigare fått flera linjers kemoterapi och CD20-antikroppsbehandling utan önskad effekt. En del hade också fått återfall inom ett år efter allogen stamcellstransplantation.

Efter lågdosbehandling med cykofosfamid (500 mg/m²) och fludarabin (30 mg/m²) dagligen i tre dagar fick patienterna 2 x 10⁶ (två miljoner) KTE-C19-celler per kg kroppsvikt. Den första uppföljningen av svaret på behandlingen gjordes efter en månad, så i nedanstående siffror inkluderas inte de patienter som eventuellt uppnådde respons efter längre tid än en månad.

RESPONS HOS MER ÄN TVÅ TREDJEDELAR

Bland de 73 patienterna med DLBCL var det 33 procent som uppnådde komplett respons (CR), och den totala responsfrekvensen (ORR, dvs CR+PR) var 68 procent. Motsvarande siffror för de 20 patienterna med PMBCL/TFL var 38 procent respektive 71 procent. CAR-T-cellerna expanderade inom 14 dagar efter infusionen med KTE-C19, och det fanns en klar association mellan toppvärdet för T-cellerna och pågående respons även tre månader efter behandlingen.

De vanligaste grad 3-4-biverkningarna var neutropeni, anemi, trombocytopeni och encefalopati. De patienter som fick neurologiska biverkningar hade ökade nivåer av IL-15, IL-6, IL-10 och IP-10. Hos de flesta patienter normaliserades nivåerna av dessa cytokiner/kemokiner inom några veckor. Var tionde patient drabbades av cytokine release syndrome (CRS). Totalt inträffade tre dödsfall som inte berodde på sjukdomsprogression, varav två bedömdes vara relaterade till KTE-C19-terapi.

– Vår studie visar att KTE-019-terapi kan inducera god respons hos patienter med refraktära former av DLBCL, PMBCL och TFL, kommenterar Sattva Neelapu, associate professor, Division of Cancer Medicine, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston. Responsfrekvensen i denna svårbehandlade patientgrupp var i ZUMA-1 flera

gånger högre jämfört med utfallet i metastudien SCHOLAR-1, och biverkningarna var som regel hanterbara och övergående.

– Särskilt glädjande är att vi så framgångsrikt har lyckats implementera KTE-019-metoden på 22 olika institutioner, varav de flesta inte hade någon tidigare erfarenhet av behandling med CAR-T-celler. Resultaten tenderar att bli sämre när en ny typ av behandling ska tillämpas vid många olika centra, men i den här studien har effekten och biverkningarna varit liknande de som tidigare har observerats i mer centraliserade studier, säger Sattva Neelapu.

CTL-019 MOT REFRAKTÄRA B-CELLSLYMFOM

Beroende på varifrån ursprungscellen härstammar skiljer man mellan germinal center diffust storcelligt B-cellslymfom, GC DLBCL, och non-germinal center diffust storcelligt B-cellslymfom, NGC DLBCL. Det har visat sig att typ av ursprungscell kan ha betydelse för behandlingsresultatet, både för första linjens terapi och vid återfall. Med "double hit" DLBCL, DHL, avses de ovanliga och aggressiva lymfom som har genetiska förändringar i både MYC/8q24 och BCL2/18q21 och/eller BCL6/3q27. Dessa har, liksom transformerat follikulärt lymfom, TFL, dålig prognos och återfall är mycket svårbehandlade.

CTL-019 är en form av anti-CD19 CAR-T-cellsterapi som tidigare visat sig effektiv mot bland annat R/R (relapsed/refraktory) B-cells-ALL, såväl hos barn som vuxna. Inom ramen för en pågående fas IIa-studie redovisades nu resultat av behandling med CTL-019-celler till tretton CD19-positiva patienter med R/R GC DLBCL, NGC DLBCL, DHL och TFL (abstract 3026). Alla patienter hade kvarvarande sjukdom (MRD) trots ett flertal behandlingar, och de var antingen inte lämpliga för autolog stamcellstransplantation eller hade fått återfall efter en sådan.

Patienternas medianålder var 59 år (25-77 år), och de hade tidigare fått mellan två och åtta linjers terapi (median fem). Sju av dem hade genomgått stamcellstransplantation. Först gavs kemoterapi med antingen cyklofosfamid, modifierad EPOCH, bendamustin eller strålning plus cyklofosfamid. En till fyra dagar därefter fick patienterna en singelinfusion med CTL-019-celler.

Tre månader efter CTL-019-terapi var det fem av tretton patienter, 38 procent, som hade uppnått komplett respons (CR), och ORR var 52 procent (sju av tretton patienter). Analys av subgrupperna visade att alla tre av de sju patienter med GC DLBCL som hade transformerat follikulärt lymfom uppnådde komplett respons, och de två som hade GC DLBCL av DHL-typ fick också komplett respons. Av de fem patienter som hade NCG DLBCL var det två (40 procent) som uppnådde CR.

Den progressionsfria överlevnaden (median) för samtliga patienter var 5,8 månader. Medianuppföljningstid för de patienter som svarade på behandlingen var 23,3 månader, och vid den tidpunkten var det 86 procent av dessa som fortfarande var i remission. Forskarnas slutsats är att en singelbehandling med CTL-019-celler kan åstadkomma varaktigt remission även vid R/R GC DLBCL, NGC DLBCL, DHL och TFL.



Enligt Robert Marcus, London, bör terapi med antikroppen obinutuzumab bli standardbehandling även vid första linjens behandling av follikulärt lymfom.

Ungefär en fjärdedel av alla non-Hodgkins lymfom är follikulära lymfom, FL, som är en undergrupp av indolenta NHL (iNHL). När den monoklonala CD20-antikroppen rituximab år 1997 introducerades och började ges som tillägg till kemoterapi förbättrades behandlingsresultaten avsevärt. Numera är den progressionsfria överlevnaden (PFS) vid avancerade stadier av FL mellan 6 och 8 år, och medianöverlevnaden (OS) 12-15 år. Men omkring 30 procent av patienterna får återfall inom tre år, och då är prognosen dålig.

TVÅ CD20-ANTIKROPPAR I STOR STUDIE MOT FL

Obinutuzumab (tidigare även kallad GA101) är en typ II anti-CD20 monoklonal antikropp som, jämfört med rituximab, anses ha större celldödande effekt (ADCC/ADCP, antikroppsberoende cellulär cytotoxicitet och fagocytosförmåga). Tillsammans med kemoterapi har obinutuzumab även visat aktivitet hos NHL-patienter som tidigare fått rituximab. Enligt en färsk studie leder behandling med denna antikropp i kombination med bendamustin också till förlängd PFS för patienter med refraktära iNHL. Obinutuzumab har i FASS för närvarande indikationerna KLL där

fludarabinbaserad behandling i full dos inte är lämplig och follikulära lymfom som inte svarat på rituximab-innehållande terapi.

I en stor internationell randomiserad fas III-studie (GALLIUM) jämfördes behandling med rituximab plus kemoterapi (R-chemo) med obinutuzumab plus kemoterapi (G-chemo) till 1 202 patienter med tidigare obehandlade follikulära lymfom (abstract 6). Tre alternativa cytostatikabehandlingar gavs; 57,1 procent av patienterna fick bendamustin, 33,1 procent fick CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin och prednison) och 9,8 procent CVP (cyklofosfamid, vinkristin och prednison).

Hälften, 601 patienter, randomiserades till rituximab-behandling, 375 mg/m² dag 1 i varje cykel och hälften (601) till obinutuzumab, 1 000 mg på dag 1, 8 och 15 i första cykeln och dag 1 i följande cykler. De patienter som uppnådde komplett respons (CR) eller partiell respons (PR) i slutet av induktionsterapin fick fortsätta med underhållsbehandling med rituximab eller obinutuzumab varannan månad i två års tid eller fram till sjukdomsprogression.

FÖRLÄNGD PFS MED OBINUTUZUMAB

Den totala responsfrekvensen (ORR) blev något högre i obinutuzumab-gruppen, G-chemo, 88,5 procent jämfört med 86,9 procent i rituximab-kombinationen, R-chemo. Men den andel som uppnådde komplett respons (CR) var istället lite högre för R-chemo, 23,8 procent jämfört med 19,5 procent för G-chemo.

Obinutuzumab-gruppens progressionsfria överlevnad (PFS) efter tre års uppföljning var dock klart bättre än rituximab-gruppens; 80,0 procent för G-chemo jämfört med 73,3 procent för R-chemo. En oberoende granskningskommitté (IRC) kom fram till liknande resultat för PFS: 81,9 procent för obinutuzumab-armen jämfört med 77,9 procent för rituximab-armen. Den andel som uppnådde negativ MRD i blodet och/eller benmärgen var i G-chemo-gruppen 92 procent och 84,9 procent i R-chemo-gruppen. Även total överlevnad (OS) efter tre år var högre i obinutuzumab-gruppen, 94 procent jämfört med 92,1 procent, men denna skillnad var inte statistiskt signifikant.

Antalet biverkningar var dock större för G-chemo än för R-chemo. Bland de obinutuzumab-behandlade var det 74,6 patienter som drabbades av grad 3-5-biverkningar, jämfört med 67,8 procent av de som fick rituximab. Andelen allvarliga biverkningshändelser (SAEs) var också högre, 46,1 procent för G-chemo och 39,9 procent för R-chemo. Frekvensen dödliga biverkningar var likartad i de båda grupperna, 4,0 respektive 3,4 procent, liksom den andel som avbröt behandlingen på grund av biverkningar (16,3 procent i obinutuzumab-armen och 14,2 procent i rituximab-armen).

– GALLIUM-studien visar att obinutuzumab plus kemoterapi för tidigare obehandlade patienter med follikulärt lymtom är ett bättre alternativ än motsvarande kombinationer med rituximab, summerar dr Robert Marcus, hematolog vid Kings College Hospital, London. De patienter som fick obinutuzumab hade bättre progressionsfri överlevnad, och vi anser därför att obinutuzumab-baserad terapi bör bli ett standardval även vid första linjens behandling av folli-

kulärt lymfom. Med tanke på att frekvensen biverkningar var vanligare hos obinutuzumab-patienterna måste dock varje läkare och patient i det enskilda fallet ta ställning till om de potentiella överlevnadsvinsterna uppväger riskerna.

Robert Marcus presenterade resultaten från GALLIUM på ASH-symposiet "Plenary scientific session". Där introducerades han av dr John Leonard, onkolog vid Department of Medicine, Weill Cornell Medicine, New York. John Leonard konstaterade att man i denna studie har jämfört två effektiva behandlingsalternativ, och han uppmanade kliniker i auditoriet att reflektera över bland annat följande frågor:

– Återspeglar PFS-utfallet även klinisk nytta och livskvalitet? Kommer uppföljningar på längre sikt att visa skillnader i total överlevnad (OS) mellan de båda grupperna? Har resultaten påverkats av att patienterna i studien fick olika kemoterapi-kombinationer tillsammans med respektive antikropp? Är obinutuzumab en bättre monoklonal antikropp eller är det fråga om en doseffekt? Är resultaten applicerbara även för de patienter som inte väljer att få underhållsbehandling?

RADIOAKTIVA ANTIKROPPEN 90YIT MOT FL

På ASH presenterades också ett par andra studier med monoklonala antikroppar mot lymfom. Ibritumomabtiuxetan, 90YIT, är en anti-CD20 monoklonal antikropp kopplad till en radioaktiv isotop (yttrium-90 eller indium-111) som förstärker den B-cellsdödande effekten och även kan eliminera närliggande celler.

I en studie av 35 vuxna patienter med tidigare obehandlat follikulärt lymfom (FL) analyserades långtidseffekter och säkerhet av konsolideringsbehandling med 90YIT efter en kort induktionskur (fyra cykler) med rituximab och bendamustin (abstract 1793). 90YIT gavs 6-12 veckor efter den avslutande fjärde cykeln. Patienterna var mellan 31 och 75 år (median 57 år), och enligt FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) hade 18 procent av dem lågrisk-, 44 procent intermedjärrisk- och 38 procent högrisk-FL.

Efter behandlingen med 90YIT var det 30 av de 35 patienterna, 86 procent, som uppnått komplett respons (CR eller CRu, unconfirmed CR). Fyra patienter, 11 procent, hade partiell respons (PR) och en patient progredierade under 90YIT-behandlingen. Medianuppföljningstiden var 30 månader, och vid den tidpunkten var det 71 procent av patienterna som fortfarande hade CR/CRu, medan 29 procent hade drabbats av sjukdomsprogression/återfall. Två år efter behandlingen var den progressionsfria överlevnaden 80 procent.

De vanligaste grad 3-4-biverkningarna under 90YIT-perioden var neutropeni, leukopeni, trombocytopeni, lymfopeni och anemi. Tretton månader efter den sista dosen av rituximab och under 90YIT-behandlingen var det en patient som utvecklade JC-virus-orsakad multifokal leukoencefalopati. Elva månader efter avslutad behandling var det en patient som drabbades av KML, efter 15 månader utvecklade en AML, och efter 52 månader fick en kvinna livmodercancer. En patient avled på grund av lymfomprogression 35 månader efter avslutad behandling.



John Leonard, New York, konstaterade att de monoklonala CD20-antikropparna rituximab och obinutuzumab båda är effektiva mot follikulära lymfom.

– Vår slutsats är att tilläggsbehandling med den radioaktiva monoklonala antikroppen 90YIT till rituximab och bendamustin tolereras väl och leder till hög responsfrekvens samt god progressionsfri överlevnad, summerar dr Christiana Costa, Norris Cotton Cancer Center, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire. Anmärkningsvärt nog uppnådde några patienter komplett respons först ett år efter behandlingen med 90YIT, vilket tyder på en långsiktig effekt. Säkerhetsprofilen och biverkningarna återspeglar i stort sett det som kan förväntas för patienter med follikulära lymfom.

MONOKLONAL PD-1-ANTI-KROPP MOT R/R PMBCL

Vid primärt mediastinalt storcelligt lymfom, PMBCL, förekommer ofta 9p24.1-förändringar som är associerade med överexpression av PD-L1 och PD-L2, vilket gör det lättare för de maligna cellerna att undkomma immunförsvaret. Blockad av PD-1, som hjälper T-celler att känna igen och attackera tumörceller, är därför ett teoretiskt lämpligt alternativ för behandling av PMBCL.

I den pågående fas Ib-multicenterstudien KEYNOTE 013 utvärderas anti-tumöreffekt och säkerhet vid behandling med pembrolizumab, en humaniserad anti-PD-1 monoklonal antikropp, till patienter med hematologiska ma-



Mhairi Copland, Skottland, anser att många KML-patienter som är i stabil remission överbehandlas och att dosreducering kan prövas även hos dem som inte fått bättre molekyllär respons än MR3.

ligniteter. Pembrolizumab är för närvarande godkänd för behandling av avancerat malignt melanom och för recidiverande PD-L1-positiv icke småcellig lungcancer (NSCLC).

På ASH presenterades en subgruppsanalys av behandling med pembrolizumab till 17 patienter med R/R PMBCL som hade fått återfall efter eller inte kunde genomgå autolog stamcellstransplantation (abstract 619). Patienterna var mellan 22 och 62 år, median 30,5 år; 61 procent av dem hade tidigare fått tre eller fler linjers behandling, lika stor andel hade fått strålbehandling och en tredjedel hade fått återfall efter stamcellstransplantation. Patienterna behandlades med 200 mg pembrolizumab var tredje vecka i upp till två års tid eller fram till oacceptabel toxicitet eller sjukdomsprogression.

Sju av de 17 patienterna svarade på behandlingen (ORR 41 procent), varav två patienter uppnådde komplett respons (CR) och fem partiell respons (PR). Sex av 17 patienter nådde stabil sjukdom. Tumörbördan minskade hos 81 procent av patienterna. Medianuppföljningstid var 11,3 månader, och då var det sex patienter som fortfarande var i remission. Fyra patienter fick klinisk sjukdomsprogression, och hos fem visades progression radiologiskt. Allvarliga biverkningar drabbade sex patienter, men ingen avled på grund av behandlingen.

Forskarna summerar att PD-1-blockad med pembrolizumab har en hanterbar säkerhetsprofil och lovande anti-tumöraktivitet hos denna grupp tidigare mycket tungt behandlade patienter med R/R PMBCL. Med anledning av dessa resultat ska man nu starta en global fas II-multicenterstudie, KEYNOTE-170, som ytterligare ska utvärdera effekterna av monoterapi med pembrolizumab till R/R PMBCL-patienter.

NYHETER I KORTHET OM ALL, KLL OCH KML

Förutom de ovan refererade studierna om AML och lymfom presenterades en rad uppmärksammade abstracts om bland annat akut lymfatisk leukemi (ALL), kronisk myeloisk leukemi (KLL) och kronisk lymfatisk leukemi (KML). Nedan nämns i korthet några av dessa studier.

- ALL: Immunterapi med anti-CD19 CAR-T-celler har visat sig mycket effektiv mot refraktära former av B-ALL, men ibland misslyckas behandlingen på grund av "antigen-escape", det vill säga leukemicellerna blir CD19-negativa. För första gången rapporterades nu om CAR-T-cellsterapi riktad mot ytantigenet CD22, som i hög utsträckning uttrycks på normala och maligna B-celler. I studien (abstract 650) ingick nio R/R ALL-patienter mellan 7 och 22 år, varav sju tidigare hade fått anti-CD19 CAR-T-cellsbehandling

som på grund av antigen-escape inte gav avsedd effekt. Resultaten visade att anti-CD22 CAR-T-cellsbehandling var säker och effektiv även för dessa patienter, och fyra av dem uppnådde komplett respons med MRD-negativitet.

- **KLL:** En fas-2-studie visade att monoterapi med bcl-2-hämmaren venetoklax tolererades väl och gav hög responsfrekvens (ORR) hos KLL-patienter som fått återfall efter behandling med ibrutinib eller idelalisib eller som var refraktära mot dessa läkemedel (abstract 637). Venetoklax godkändes våren 2016 av FDA i USA och i början av december även av den europeiska läkemedelsmyndigheten. Indikationerna för venetoklax är enligt FASS behandling av vuxna KLL-patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller har sviktat på en B-cellsreceptorhämmare, samt av patienter utan dessa genförändringar men som har sviktat på både en B-cellsreceptorhämmare och kemoimmunterapi.

- **KML:** Redan på EHA i Köpenhamn i juni 2016 rapporterades resultat från den stora studien "Euro-Ski Trial", som visade att en stor andel KML-patienter som uppnått djup respons (MR4 eller bättre) och länge varit i remission kan avbryta sin behandling med tyrosinkinashämmare, TKI, utan att få så kallat molekyllärt återfall (se OiS nr 4/16, sid 66-68). Ett år efter behandlingsstoppet var det 55 procent

av de 755 patienterna som fortfarande var i remission (TFR, treatment free remission). Motsvarande andel efter två år var 50 procent och efter tre år 47 procent (abstract 787).

På ASH presenterades också en brittisk studie av 174 patienter med stabil KML men som inte uppnått lika djup remission, MR3 eller bättre (abstract 938). Under tolv månader behandlades de med halva standarddosen av sitt respektive läkemedel: imatinib, dasatinib eller nilotinib. Resultaten visade att 93,1 procent av patienterna behöll sin stabila remission under året med halverad TKI-dos, men 6,9 procent drabbades av molekyllärt återfall. Bland de patienter som vid studiens början var i mindre djup remission, MR3 men inte MR4, var andelen molekyllära återfall högre, 18,4 procent, jämfört med endast 2,4 procent i den grupp som länge hade haft stabil MR4. Enligt professor Mhairi Copland, Paul O'Gorman Leukaemia Research Centre, University of Glasgow, Skottland, visar resultaten att många KML-patienter som är i stabil remission överbehandlas och att dosreducering under noggrann kontroll kan prövas även hos patienter som inte uppnått extremt god molekyllär respons.

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



medicininstruktioner.se

- ▶ **Instruktionsfilmer** för **rätt användning** av läkemedel
- ▶ Kostnadsfritt **stöd för vårdpersonal och patienter**
- ▶ Enkelt – **inget inlogg eller lösenord**

Finns även som APP!



Laddas ner gratis på APP Store eller Google Play

