



# Immunterapier i fokus

– rekordmånga abstracts inskickade till Madrid

Årets upplaga av den årliga europeiska hematologikongressen EHA var den 22:a i ordningen och arrangerades i Madrid den 22-25 juni. Kongressen samlade nästan 11 000 deltagare från omkring 120 olika länder. Över 2 500 abstracts hade skickats in till kongressen vilket är det största antalet någonsin. Flera intressanta hematologinyheter presenterades under mötet varav några av höjdpunkterna var den stora brittiska studien MYELOMA XI, där lenalidomid prövats i olika kombinationer mot myelom samt flera studier med CAR T-celler, däribland ELIANA-studien, för behandling av recidiv/refraktär B-ALL hos barn och unga.



# på årets EHA

**E**n tydlig trend som sågs på EHA är det stadigt ökande antalet prövningar med immunterapi-behandlingar, både som singelbehandling och i kombination med andra behandlingsmetoder som kemoterapi och strålning. Antikroppar används numera som behandling mot flera olika sjukdomar och prövas även för nya indikationer i olika kliniska studier. Ett av de hetaste forskningsområdena som presenterades på EHA är nästa generations immunterapi i form av CAR T-celler som visat goda effekter mot svårbehandlade maligniteter som bland an-

nat akut lymfatisk leukemi (ALL). En CAR T-cellsbehandling innebär i korthet att patientens T-celler tas ut och modifieras genetiskt så att de uttrycker CARs (chimeric antigen receptor) riktade mot ett ytantigen, till exempel CD19 eller BMCA. CARs är en DNA-konstruktion som består av gener som kodar för en antigenbindande domän, en T-cellsaktiverande domän och oftast en co-stimulerande domän. När T-cellerna sedan har modifierats och återinförs till patienten, efter ASCT, kan de känna igen och agera mot BCMA-uttryckande celler.

I ett late breaking abstract presenterades interimresultaten från JULIET-studien. Professor Gilles Salles presenterade också resultaten under sitt seminarium. I studien ingår vuxna patienter  $\geq 18$  år (medianålder 56 år) med diffus storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) som genomgått minst två tidigare behandlingsomgångar. 51 procent av patienterna hade genomgått autolog stamcellsterapi, och några var resistent till sista linjens terapi.

Efter leukaferes kryofrosterades cellerna och skickades antingen till en produktionsanläggning utanför Pennsylvania,

USA, eller till en nystartad produktionsanläggning i Europa. Där infördes CTL019-konstruktet i cellerna som sedan amplifierades och skickades åter. Patienterna behandlades med 25 mg/m<sup>2</sup> fludarabin och 250 mg/m<sup>2</sup> cyclofosfamid i tre dagar alternativt med 90 mg/m<sup>2</sup> bendamustin i två dagar innan de egna T-cellerna, nu med CTL019-konstruktet integrerat i genomet, återinfördes till patienterna (median antal = 300 miljoner celler/patient).

Utvärdering efter minst tre månader eller tidigt behandlingsstopp gjordes (n=51), 37 procent av patienterna hade då nått total remission och 8 procent partiell remission. Ingen signifikant skillnad detekterades mellan olika subgrupper av patienter. Cytokine release syndrome (CRS) är en vanligt förekommande biverkan vid behandling med CAR T-celler. I studien drabbades 57 procent av patienterna som fått CAR T-celler av CRS, varav 13 procent av graderna 3–4, 16 procent av patienterna fick tocilizumab som behandling för CRS. Inga hjärnödeme och inga dödsfall relaterade till CTL019-infusion uppkom (**Abstract LB2604**).

CAR T-cellsbehandling prövas även på barn och unga med recidiv/refraktär B-ALL. I studien ELIANA utvärderas CAR T-celler uttryckande CTL019 i patienter (medianålder 12 år) med CD19-positiv sjukdom och ≥5 procent lymfoblaster i benmärgen. 68 patienter, varav 59 procent tidigare genomgått allogent stamcellstransplantation, fick infusion med CAR T-celler (median dos = 3 miljoner celler/kg). Av de 68 patienterna nådde 61 utvärderingstidpunkten efter tre månader och hela 85 procent av patienterna hade nått total remission utan spår av sjukdomen i benmärgen, så kallad minimal residual disease (MRD). Sannolikheten för överlevnad efter sex respektive tolv månader var 89 och 79 procent. CRS (cytokine release syndrome) uppkom hos 78 procent av patienterna (21 procent av grad 3 och 27 procent av grad 4 (**Abstract S476**)).

### TIDIG BEHANDLING FÖRBÄTTRAR PROGNOSEN

En retrospektiv analys av en fas I-studie med 19-28z a-CD19 CAR T-cellsbehandling av vuxna med recidiv/re-

fraktär B-ALL (n=51) gjord på Memorial Sloan-Kettering Cancer Center visade att 95 procent av patienterna som innan behandlingen inletts klassats som MRD-negativa hade nått total remission, jämfört med 77 procent av de patienter som var MRD-positiva. Samma trend observerades när EFS (event free survival) och OS mättes efter 18 månader. De patienter som varit MRD-negativa vid studiens start hade inte nått medianvärdena för varken EFS eller OS efter 18 månader. För de patienter som var MRD-positiva vid studiens start var tiden till median EFS 6,3 månader och tiden till median OS 17 månader. Efterföljande stamcellstransplantation förbättrade inte överlevnaden i någon av grupperna. De MRD-negativa patienterna fick lägre grad av biverkningar, som CRS och neurotoxicitet av grad 3 eller 4, jämfört med de MRD-positiva patienterna. Ingen fick hjärnödem. Forskargruppen föreslår därför att CAR T-cellsbehandling sätts in tidigt i sjukdomsförloppet (**Abstract S479 & S143**).

### BLINATUMOMAB GER LÄNGRE ÖVERLEVAD ÄN KEMOTERAPI VID RECIDIV/REFRAKTÄR B-ALL

I en fransk multicenterstudie jämfördes behandling med antikroppen blinatumomab med standardbehandling med kemoterapi hos vuxna patienter med recidiv/refraktär B-ALL. Blinatumomab är en bispecifik antikropp som binder både CD19-uttryckande celler av B-cellsursprung och CD3-uttryckande T-celler. I studien jämfördes overall survival (OS). För patienter med ett återfall bakom sig var OS 11,1 månader för de patienter som behandlats med blinatumomab, jämfört med 5,5 månader för de patienter som fått standardbehandling. För patienter med två återfall bakom sig var båda behandlingarna mindre effektiva: OS vid blinatumomab-behandling var 5,1 månader och 3 månader vid standardbehandling (**Abstract S478**).

### α-BCMA CAR T-CELLER SOM BEHANDLING MOT RECIDIV/REFRAKTÄRT MYELOM

I en kinesisk fas I-studie utvärderas LCAR-B38M α-BCMA CAR T-celler som behandling mot recidiv/refraktärt myelom. På EHA presenterades re-

sultatet från de 22 första patienterna; patienternas medianålder var 53,5 år, elva patienter var trippelrefraktära och elva var dubbelrefraktära (kemoterapi, proteasomihämmare, IMiDs). Efter leukaferes och borttagande av T-celler genomgick patienterna lymfodepletion med 300 mg/m<sup>2</sup> cyclofosfamid dagarna -5, -4 och -3. Därefter fick de LCAR-B38M α-BCMA CAR T-celler dag 0, dag 2 och dag 6. Medianantalet α-BCMA CAR T-celler som återinfördes var fyra miljoner celler/kg. Alla patienter fick ett objektivt svar; sex fick ett CR, 14 ett VGPR och en ett PR. De behöll också sina svar under den tid studien pågick (median uppföljningstid = 131,5 dagar, range = 29–327 dagar). En person fick ett tillfälligt svar men dog senare av sjukdomen. Den vanligaste toxiska reaktionen var CRS (cytokine release syndrome). Två personer fick grad 3 CRS och en fick grad 4 CRS. Alla CRS gick att kontrollera med NSAIDs eller tocilizumab och inga dödsfall till följd av behandlingen observerades (**Abstract S103**).

I den amerikanska multicenterstudien CRB-401 utvärderas BB2121 α-BCMA CAR T-celler som behandling av patienter med recidivt/refraktärt myelom. Patienterna är minst trippelrefraktära och har behandlats med en proteasomihämmare och en IMiD, eller är dubbelrefraktära och har ≥50 procent plasmaceller som uttrycker BCMA. Efter leukaferes och borttagande av T-celler genomgick RRMM-patienterna lymfodepletion med 30 mg/m<sup>2</sup> fludarabin och 300 mg/m<sup>2</sup> cyclofosfamid i tre dagar. Därefter fick patienterna en dos med bb2121 α-BCMA CAR T-celler. Dosen kan vara från 50 till 1 200 miljoner CAR T-celler. Elva patienter har behandlats i de första fyra omgångarna och har fått från 50 till 800 miljoner celler, och nio av patienterna har följts minst en månad efter behandlingen. Av de patienter som fått minst 150 miljoner CAR T-celler har alla fått ett objektivt svar; två fick ett CR och två VGPR. Ingen patient har fått någon grad ≥3 AE. Grad 1–2 CRS har rapporterats hos åtta av de elva patienterna (73 procent) (**Abstract S142**).



En av talarna under konferensens öppningsceremoni var professor Shai Izraeli, forskare från Israel och rådgivare åt EHA.

#### MIKROMILJÖN HAR BETYDELSE FÖR MYELOM

I ett övergripande seminarium med titeln "Immunopathology of MM" diskuterade professor Nikhil C. Munshi relationen mellan immunsystemet och myelom. Under sin presentation berättade han att patienter med ulcerös kolit, Chrons sjukdom eller reumatoid artrit har två till tre gånger ökad risk att utveckla myelom eller smoldering myelom. Upprepade infektioner eller kronisk inflammation är associerade med uppkomsten av sjukdomen.

– Det finns två delar. Den ena är hur myelomceller påverkar immunsystemet. Och, kanske ännu mer viktigt, hur immunsystemet påverkar myelom. Båda dessa aspekter är kritiska för förståelsen av sjukdomen, sade Nikhil C. Munshi i samband med sin presentation.

In vitro-försök visar att närvaro av plasmacytoida dendritiska celler (pDCs), myeloida suppressorceller och Th17-celler stimulerar tillväxten av myelomceller. Delar av immunförsvaret är också hämmat, defekter i B-cell-, NK-,

NKT- och T-cellssvaret har detekterats hos myelompatienter. Prekliniska försök visar att den genetiska instabiliteten i myelomcellerna kan öka i närvaro av pDCs. Det genetiska landskapet förändras ofta under sjukdomens gång och från diagnostillfället till återfall kan antalet mutationer, deletioner och translokationer i myelomcellerna ha ökat högst betydligt. Professor H. Avet-Loiseau poängterade under sin presentation att myelom inte är en sjukdom utan flera. De vanligaste mutationerna är KRAS, NRAS, DIS3, BRAF, FAM46C och TP53. Av dem är TP53 den enda som nu har ett tydligt samband med patientens prognos, menar han.

#### KOMBINATIONSBEHANDLINGAR MOT MYELOM

Några sammanfattande kommentarer från kongressen var att kombinationer av läkemedel med skilda verkningsmekanismer verkar ge förbättrad PFS (progressionsfri överlevnad) och OS (overall survival) än monoterapi.

"Take home message" var att patienter som uppnår total respons utan spår av sjukdomen i blodet efter sin induktionsbehandling har signifikant längre progressionsfri överlevnad (PFS) och ökad generell överlevnad (OS) (**Abstract S409 & S102**). Den spanske forskaren professor Jesus San Miguel diskuterade under sin presentation resultaten av induktionsbehandlingar från ett flertal olika studier och sammanfattade att trippelbehandlingar baserade på en proteasominhibitor (PI) och en immunmodulator (IMiD) har visat goda kliniska resultat.

– Bortezomib-cyclofosfamid-dexametason (BCd)-behandling är användbar men har visat sig vara något sämre än bortezomib-thalidomid-dexametason (BTd), bortezomib-lenalidomid-dexametason (BRd) och carfilzomib-lenalidomid-dexametason (KRd)-behandlingar, vilka alla ger över 90 procent partiell respons och kring 30–40 procent total remission, sade Jesus San Miguel i samband med sitt seminarium.



I samband med årets konferens avgick den tidigare presidenten för EHA, professor Tony Green från Cambridge i Storbritannien. Han ersätts av professor Pieter Sonneveld från Rotterdam i Nederländerna.

#### **CARFILZOMIB ELLER BORTEZOMIB ÄVEN TILL NYDIAGNOSTISERADE ÄLDRE**

En av de nyare proteasominhibitorerna (PI) är carfilzomib. I FORTE-studien undersöktes om carfilzomib är effektivast i kombination med lenalidomid-dexametason (KRd) eller med cyklofosfamid-dexametason (KCd). I mars 2017 anslöt sig den sista patienten (n=477) till studien, som utförs vid 46 centra i Italien. Nydiagnostiserade patienter under 65 år med myelom randomiserades till 4 x 28-dagars induktionsbehandling med KRd eller KCd. Därefter fick de högdos melfalan och genomgick autolog stamcellstransplantation (MEL200-ASCT). Konsolideringsbehandling gjordes med samma substanser som vid induktionsbehandlingen (KRd respektive KCd). Förutom de två direkt jämförande behandlingsarmarna fanns även en tredje

handlingsarm utan patienter som genomgått en autolog stamcellstransplantation, med enbart KRd som induktionsbehandling och konsolidering. Resultaten från den första interimsanalysen visar att induktionsbehandling med KRd ger ett djupare svar än induktionsbehandling med KCd; 74 procent respektive 61 procent av patienterna uppnår  $\geq$ VGRP. Säkerhetsprofilen skattas som acceptabel för båda behandlingarna men KRd ger fler icke-hematologiska grad 3–4 AE än KCd behandlingen. (**Abstract S410**).

#### **KOMBINATIONSBEHANDLING EFFEKTIVARE**

En kombination av läkemedel med olika verkningsmekanismer har visats sig ge djupare och längre svar mot myelom. Det rapporterade doktor Charlotte Pawlyn, som presenterade resultat från den stora brittiska studien MYELOMA

XI där 4 420 vuxna myelompatienter ingår. I en av delstudierna utvärderades lenalidomid som induktions- och underhållsbehandling i samband med stamcellstransplantation. Drygt 2 000 transplantationsgodkända patienter (n=2042) randomiserades till en induktionsbehandling med antingen lenalidomid eller talidomid i kombination med cyklofosfamid-dexametason (CRD eller CTD) före autolog stamcellstransplantation (ASCT). Resultaten visade att behandling med lenalidomid gav ett djupare svar än behandling med talidomid. 60 procent av patienterna som induktionbehandlats med CRD uppnådde ”very good partial response” ( $\geq$ VGPR) jämfört med 53 procent av patienterna som induktionsbehandlats med CTD. Effekten kvarstod även efter transplantationen, framförallt förbättrades PFS (progression free

survival) signifikant av underhållsbehandling med lenalidomid jämfört med enbart observation. Vid uppföljning efter 60 månader var PFS 50,2 procent med CRD-R-behandling jämfört med 18,5 procent med CRD-obs. Samma trend syntes i talidomidarmen; 39,1 procent av patienterna var PFS efter 60 månader med CTD-R jämfört med 23,4 procent av dem med CTD-obs. Underhållsbehandling med lenalidomid ökar patienternas PFS från 28 till 50 månader, vilket är helt i linje med de tidigare studierna IFM, CALGB och IFEMA (**Abstract S781**).

I en annan delstudie av MYELOMA XI med 526 transplantationsgodkända patienter undersökte forskarna om tillägg med proteasinhhibitorn carfilzomib till behandlingen med lenalidomid-cyklofosfamid-dexametason (CRD) förbättrade resultatet ytterligare. Patienterna induktionsbehandlades tills maximalt svar uppnåts. Median-antal cykler var CTD:5, CRD:4 och carfilzomib + CRD:4. Resultatet visade att 79 procent av de patienter som fått tilläggsbehandling med carfilzomib uppnådde  $\geq$ VGPR före transplantation. Den djupa responsen verkade bestå även efter transplantationen, 100 dagar efter hade 92 procent av patienterna  $\geq$ VGPR (57 procent VGPR och 35 procent CR) (Abstract S407).

### FÖRBÄTTRAT BEHANDLINGRESULTAT MED DARATUMUMAB

I två pågående studier, döpta efter tvillingbröderna Castor och Pollux i den grekiska och romerska mytologin, undersöks daratumumab, en human monoklonal antikropp riktad mot CD38-proteinet, som behandling mot recidivt/refraktärt myelom. Efter sekvensering av benmärgsceller klassificerades patienter med någon eller flera av mutationerna t(4;14), t(14;16) eller del17p som högriskgrupp, medan övriga patienter klassificerades som standardriskgrupp.

I CASTOR (n=353) jämförs daratumumab-bortezomib-dexametason (DVd) med bortezomib-dexametason (Vd) som behandling av patienter med recidivt/refraktärt myelom. Signifikanta förbättringar i PFS (progression free survival) och ORR (overall response rate) uppmättes med DVd jämfört med Vd, både för patienter ur högriskgruppen och ur standardriskgruppen. Median-PFS ökade från 7,2 månader (Vd) till 11,2 månader (DVd) för patienter i högriskgruppen. Samma sak för patienter i standardgruppen, där median PFS ökade från 7,0 månader (Vd) till NR (not reached at 24 months) (DVd).

I POLLUX (n=311) jämförs daratumumab-lenalidomid-dexametason (DRd) med lenalidomid-dexametason (Rd) som behandling av patienter med RR MM. Signifikanta förbättringar i PFS och ORR detekterades med DRd jämfört med Rd, både för patienter ur högriskgruppen och för patienter ur standardgruppen. Median PFS ökade från 10,2 månader (Rd) till NR (not reached at 24 months) (DRd) för högriskpatienterna. Även för standardriskpatienterna ökade PFS, från 17,1 månader (Rd) till NR (not reached at 24 months) (DRd) (**Abstract S101**).

### NYA STUDIER PLANERAS FÖR WALDENSTRÖMS DISEASE (WM)

För några år sedan upptäcktes att ungefär 95 procent av patienterna med Waldenströms disease (WM) har en specifik mutation i genen för MYD88 (L265P). Samma mutation har också patienter med IgM MGUS (monoklonal gammopati av oklar signifikans). Mutationen ligger i den så kallade TIR-domänen och orsakar konstant dimerisering och aktivering av MYD88-proteinet. MYD88, som är ett intracellulärt protein, är associerat till Toll-receptorerna vilka aktiveras vid inflammation och infektioner. När MYD88-proteinet aktiveras drar det igång två olika intracellulära signalvägar som re-

sulterar i NF- $\kappa$ B stimulering av cellerna. Den ena signalvägen går via BTK (Brutons tyrosinkinase), som hämmas av Ibrutinib. Den andra signalvägen går via IRAKs (Interleukin-1 receptor associated kinases) och prekliniska resultat pekar på att även ett ytterligare kinas, HTC (hematopoietic cell kinase), kan hämmas av Ibrutinib.

– Den andra vanligaste mutationen i WM involverar CXCR4. Dessa mutationer är ganska unika för WM, berättade professor Steven Treon från Harvard Medical School i samband med sitt föredrag.

Cirka 30–40 procent av patienterna med WM har någon typ av mutation i den C-terminala, intracellulära signaleringsdelen av SDF-1 receptorn CXCR4. Mutationerna försämrar avstängningen av receptorn efter stimuleringen. Substanter som verkar antagonistiskt på CXCR4 kan vara intressanta att använda för behandling av WM. Både Plerixafor och den monoklonala antikroppen Ulu-cuplomab är CXCR4-antagonister.

– Det här har faktiskt lett till att vi har startat en fas 2-studie med Ibrutinib plus Ulu-cuplomab för behandling av Waldenströms-patienter med CXCR4-mutation. Det är en mycket intressant möjlighet att se om vi har en mutation som vi kan rikta in oss på vid behandlingen av sjukdomen, säger Steven Treon.

Han menar att det finns mycket att göra för WM-patienterna. Nya inhibitorer för IRAK-kinaserna håller på att utvecklas. En pågående studie med Venetoclax för behandling av tidigare behandlade WM-patienter, kan möjligen visa resultat vid nästa ASH-möte. Förhoppningsvis kan även en kombinerad Ibrutinib- och Venetoclax-studie påbörjas snart. I ”300 project” sekvenseras genomet hos 300 symptomatiska obehandlade WM-patienter. Projektet syftar till att ta reda på hur förändringar i genomet inverkar på sjukdomsutveckling och patientens överlevnad.

TEXT OCH FOTO: YLVA TRYSELIUS, PHD

REFERENSER

**LB2604: GLOBAL PIVOTAL PHASE 2 TRIAL OF THE CD19-TARGETED THERAPY CTL019 IN ADULT PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY (R/R) DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL)—AN INTERIM ANALYSIS**  
 Author(s): Stephen J. Schuster, Michael R. Bishop, Constantine Tam, Edmund K. Waller, Peter Borchmann, Joseph McGuirk, Ulrich Jäger, Samantha Jaglowski, Charalambos Andreadis, Jason Westin, Isabelle Fleury, Veronika Bachanova, Stephen Ronan Foley, P. Joy Ho, Stephan Mielke, John M. Magenau, Harald Holte, Oezlem Anak, Lida Pacaud, Rakesh Awasthi, Feng Tai, Gilles Salles, Richard T. Maziarz

**S476: GLOBAL REGISTRATION TRIAL OF EFFICACY AND SAFETY OF CTL019 IN PEDIATRIC AND YOUNG ADULT PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY (R/R) ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (ALL): UPDATE TO THE INTERIM ANALYSIS**  
 Author(s): Jochen Buechner, Stephan A. Grupp, Shannon L. Maude, Michael Boyer, Henrique Bittencourt, Theodore W. Laetsch, Peter Bader, Michael R. Verneris, Heather Stefanski, Gary Douglas Myers, Muna Qayed, Michael A. Pulsipher, Barbara De Moerloose, Hidefumi Hiramatsu, Krysta Schlis, Kara Davis, Paul L. Martin, Eneida Nemecek, Christina Peters, Patricia Wood, Tetiana Taran, Karen Thudium Mueller, Yiyun Zhang, Susana Rives

**S479: DURABLE LONG-TERM SURVIVAL OF ADULT PATIENTS WITH B-ALL AFTER CD19 CAR (19-28Z) T CELL THERAPY**  
 Author(s): Jae Park, Isabelle Riviere, Xiyuan Wang, Brigitte Senechal, Yongzeng Wang, Terrence Purdon, Renier Brentjens, Michel Sadelain

**S143: BASELINE AND EARLY POST-TREATMENT CLINICAL AND LABORATORY FACTORS ASSOCIATED WITH SEVERE NEUROTOXICITY FOLLOWING 19-28Z CAR T CELLS IN ADULT PATIENTS WITH RELAPSED B-ALL**  
 Author(s): Jae Park, Isabelle Riviere, Xiyuan Wang, Brigitte Senechal, Yongzeng Wang, Bianca Santomaso, Michel Sadelain, Renier Brentjens

**S478: BLINATUMOMAB VS SOC CHEMOTHERAPY IN FIRST SALVAGE COMPARED WITH SECOND OR GREATER SALVAGE IN A PHASE 3 STUDY**  
 Author(s): Hervé Dombret, Max S. Topp, Andre Schuh, Andrew Wei, Giovanni Marti-

nelli, Simon Durrant, Christopher Larry Bacon, Kun Nie, Zachary Zimmerman, Hagop Kantarjian

**S103: PHASE I, OPEN-LABEL TRIAL OF ANTI-BCMA CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T CELLS IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA**  
 Author(s): Wanggang Zhang, Wanhong Zhao, Jie Liu, Aili He, Yinxia Chen, Xingmei Cao, Nan Yang, Baiyan Wang, Pengyu Zhang, Yilin Zhang, Fangxia Wang, Bo Lei, Liufang Gu, Yun Yang, Ju Bai, Ruili Zhang, Xugeng Wang, Xiaorong Ma, Jianli Wang, Jin Wang, Lili Wei, Juanli Zhang, Xinzhao Zang, Qiuchuan Zhuang, Frank (Xiaohu) Fan

**S142: FIRST-IN-HUMAN MULTICENTER STUDY OF BB2121 ANTI-BCMA CAR T CELL THERAPY FOR RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: UPDATED RESULTS**  
 Author(s): Yi Lin, Jesus Berdeja, Noopur Raje, Nikhil Munshi, David Siegel, Michaela Liedtke, Sundar Jagannath, Marcela Maus, Ashley Turka, Lyh Ping Lam, Kristen Hege, Richard Morgan, M. Travis Quigley, James Kochenderfer

**S409: DEPTH OF RESPONSE AS SURROGATE MARKER FOR PROGRESSION-FREE SURVIVAL AND OVERALL SURVIVAL IN ELDERLY NEWLY DIAGNOSED MYELOMA PATIENTS TREATED WITH VMP AND RD: GEM2010MAS65**  
 Author(s): María-Victoria Mateos, Joaquín Martínez-López, Miguel Hernández, Rafael Martínez, Laura Rosiñol, Enrique M. Ocio, Jaime Pérez de Oteyza, Albert Oriol, Joan Bargay, Mercedes Gironella, Jesús Martín, Carmen Cabrera, Javier de la Rubia, Noemi Puig, Bruno Paiva, María-Teresa Cedeña, Paula Rodríguez-Otero, Joan Bladé, Juan-José Lahuerta, Jesús San Miguel

**S102: MINIMAL RESIDUAL DISEASE (MRD) BY MULTIPARAMETER FLOW CYTOMETRY (MFC) IN TRANSPLANT ELIGIBLE PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA (MM): RESULTS FROM THE EMN02/HO95 PHASE 3 TRIAL**  
 Author(s): Stefania Oliva, Davine Hofste op Bruinink, Lucie Rihová, Stefano Spada, Bronno van der Holt, Rossella Troia, Manuela Gambella, Lucia Pantani, Sara Grammatico, Milena Gilestro, Massimo Offidani, Rossella Ribolla, Monica Galli, Roman Hajek, Antonio Palumbo, Michele Cavo, Paola Omedè, Vincent van der Velden, Mario Boccadoro, Pieter Sonneveld

**S410: CARFILZOMIB-LENALIDOMIDE-DEXAMETHASONE VS CARFILZOMIB-CYCLOPHOSPHAMIDE-DEXAMETHASONE INDUCTION: PLANNED INTERIM ANALYSIS OF THE RANDOMIZED FORTE TRIAL IN NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA**  
 Author(s): Francesca Gay, Delia Rota Scalabrini, Angelo Belotti, Massimo Offidani, Paola Tacchetti, Maria Teresa Petrucci, Chiara Pautasso, Angelo D. Palmas, Agostina Siniscalchi, Mariella Grasso, Antonio Spadano, Nicola Giuliani, Stelvio Ballanti, Francesca Patriarca, Letizia Canepa, Annalisa Bernardini, Sara Aquino, Barbara Gamberi, Renato Zambello, Antonio Ledda, Vittorio Montefusco, Paola Omedè, Monica Galli, Michele Cavo, Antonio Palumbo, Pellegrino Musto, Mario Boccadoro

**S781: LENALIDOMIDE INDUCTION AND MAINTENANCE THERAPY FOR TRANSPLANT ELIGIBLE MYELOMA PATIENTS: RESULTS OF THE MYELOMA XI STUDY**  
 Author(s): Charlotte Pawlyn, Faith Davies, David Cairns, Alina Striha, Anna Waterhouse, Corinne Collett, John Jones, Bhuvan Kishore, Mamta Garg, Cathy Williams, Kamaraj Karunanithi, Jindriska Lindsay, Matthew Jenner, Gordon Cook, Martin Kaiser, Mark Drayson, Roger Owen, Nigel Russell, Walter Gregory, Graham Jackson, Gareth Morgan

**S407: QUADRUPLET VS SEQUENTIAL TRIPLET INDUCTION THERAPY FOR MYELOMA PATIENTS: RESULTS OF THE MYELOMA XI STUDY.**  
 Author(s): Charlotte Pawlyn, Faith Davies, David Cairns, Alina Striha, Anna Waterhouse, Corinne Collett, John Jones, Bhuvan Kishore, Mamta Garg, Cathy Williams, Kamaraj Karunanithi, Jindriska Lindsay, Matthew Jenner, Gordon Cook, Martin Kaiser, Mark Drayson, Roger Owen, Nigel Russell, Walter Gregory, Gareth Morgan, Graham Jackson

**S101: EFFICACY BY CYTOGENETIC RISK STATUS FOR DARATUMUMAB IN COMBINATION WITH LENALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE OR BORTEZOMIB AND DEXAMETHASONE IN RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA**  
 Author(s): Jesus San-Miguel, Katja Weisel, Gordon Cook, Merav Leiba, Kenshi Suzuki, Shaji Kumar, Michele Cavo, Herve Avet-Loiseau, Hang Quach, Vania Hungria, Suzanne Lentzsch, Roman Hajek, Pieter Sonneveld, Kaida Wu, Xiang Qin, Christopher Chiu, David Soong, Ming Qi, Jordan Schecter, Meletios A. Dimopoulos



Konferensen lockade 11 000 deltagare och antalet inskickade abstract, 2 500, var rekordstort.

# BEST OF EHA

## – banbrytande abstracts

På kongressens huvudattraktion "presidential symposium" presenterades fem abstracts som valts ut som särskilt banbrytande.

### S146

**BPX-501 DONOR T CELL INFUSION (WITH INDUCIBLE CASPASE 9 SUICIDE GENE) FACILITATES HLA-HAPLOIDENTICAL STEM CELL TRANSPLANT IN CHILDREN WITH BOTH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES AND NON-MALIGNANT CONDITIONS**

Author(s): Mattia Algeri, Swati Naik, Neena Kapoor, Kris Mahadeo, Victor Aquino, Ann Woolfrey, Alice Bertaina, Pietro Merli, Ann Woolfrey, Federica Galaverna, Kris Mahadeo, Susanne Baumeister, Eneida Nemecek, Waseem Qasim, Daria Pagliara, Giuseppina Li Pira, Lakshmanan Krishnamurti, David Jacobsohn, Mary

Slatter, John Weinberg, Annemarie Moseley, Franco Locatelli.

Haploidentisk allogen stamcells-transplantation (HSCT) görs på barn som saknar HLA-identisk donator. abT-cellerna kan tas bort för att undvika GvHD (graft versus host disease), men med risk för att även transplantationseffekten avtar. I den pågående fas 1/2 BP-004-studien har de borttagna abT-cellerna sparats, modifierats och återförts till barnen två veckor efter HSCT. abT-cellerna har transfekterats med BPX-501, som innehåller delar av Caspase 9 och CD19-generna. abT-cellerna uttrycker både CD19, som används för

att selektera transfekterade celler, och Caspase 9. Caspase 9 uttrycks som ett fusionsprotein med en aktiveringsdomän som kan aktiveras av rimiducid, vilket gör att cellerna startar en process som leder till apoptos. Om patienterna råkar ut för GvHD behandlas patienterna med rimiducid för att häva tillståndet. Alla patienter (n=104) i studien har genomgått myeloablative terapi, men ingen har fått förebyggande GvHD-behandling. Av 98 patienter som i slutet av april utvärderats efter 180 dagar hade 5 procent avlidit på grund av TRM (transplant related mortality). Övriga patienter hade en snabb recovery av T-celler, B-celler och immunoglobuliner, samt ingen PTLD (posttransplant lymfoproliferative disorder). 14 procent hade råkat ut för akut GvHD i grad 2–4. cGvHD drabbade 3 procent





Årets europeiska hematologikongress, EHA, som anordnades för 22:a året i rad, lockade deltagare från 120 olika länder.

vid uppföljning efter ett år. Rimiducid gavs till tio patienter med okontrollerbar aGvHD, vilka alla fick snabb resolution av symptomen.

### S147

#### RE-CREATING HEREDITARY PERSISTENCE OF FETAL HEMOGLOBIN (HPFH) WITH CRISPR/CAS9 TO TREAT SICKLE CELL DISEASE (SCD) AND BETA-THALASSEMIA (BETA-THAL)

Author(s): Michelle Lin, Elizabeth Paik, Bibhu Mishra, Song Chou, David Burkhardt, Andrew Kernysky, Michael Pettiglio, Sean Corcoran, Yi-Shan Chen, Kaleigh Tomkinson, Andrew Sanginario, Amanda Woo, Ying Zhang, Min Jin Lee, Melanie Allen, Thomas Cradick, Siyuan Tan, Jason West, Michael Weinstein, Mauricio Cortes, Todd Borland, Lawrence Klein, William Fodor, Angela Yen, Sudipta Mahajan, Mark Wood, Eric Chan, Brenda Eustace, Matthew Porteus, Ciaran Lee, Gang Bao, Annarita Miccio, Annalisa Lattanzi, Fulvio Ma-

vilio, Tirtha Chakraborty, Chad Cowan, Rodger Novak, Ante Lundberg.

Sickle cell disease (SCD) och b-thalassemia är sjukdomar som kan passa utmärkt för CRISPR/Cas9 medierad behandling berättade professor MD Ante Lundberg. Varje år insjuknar 300 000 respektive 60 000 nyfödda barn i SCD respektive b-thalassemia. Båda sjukdomarna är välkaraktäriserade och beror på en brist av fungerande b-hemoglobin. Personer, som bär på ytterligare mutationer som gör att de i vuxen ålder fortfarande uttrycker den fetala formen av hemoglobin, g-hemoglobin, har en mildare sjukdom med färre eller inga symptom.

Forskargruppen har optimerat CRISPR/Cas9-metoden till humana stamceller och designat egna guideRNA för att kombinera en hög CRISPR/Cas9 aktivitet, utan att införa non-target förändringar i DNAt, med hög cellviabilitet. De modifierade humana stamcellerna har visat sig bibehålla sina

modifikationer under åtminstone 16 veckor i en NSG musmodell. Forskarnas förhoppning är att kunna starta kliniska studier under nästa år.

– Vi har överfört editeringsprocessen till en GMP-facilitet och optimerat för klinisk skala, för att bibehålla hög editeringseffektivitet och hög viabilitet, säger professor Ante Lundberg.

### S148

#### EXPOSURE TO INFECTION TRIGGERS PAX5 AND ETV6-RUNX1 CHILDHOOD BCP-ALL

Author(s): Alberto Martín-Lorenzo, Franziska Auer, Guillermo Rodríguez Hernández, Sanil Bhatia, Idoia García-Ramírez, Daniel Schäfer, Carolina Vicente-Dueña, Arndt Borkhardt, Isidro Sánchez-García, Julia Hauer.

Professor Julia Hauer's forskargrupp i Düsseldorf undersöker kopplingen mellan infektioner och leukemi. ALL, den vanligaste cancerformen hos barn, har en insjuknandetopp i åldern två till



sex år. Orsaken till det är okänd men hypotesen att infektioner kan sätta igång utvecklingen av ALL är välkänd. Eftersom sjukdomen inte drabbar alla barn är det sannolikt att det finns speciella genetiska riskfaktorer. För att testa infektionshypotesen har forskargruppen låtit två musstammar som utvecklar motsvarande sjukdom bo antingen i en helt patogenfri miljö eller från två till tre månaders ålder i ett vanligt djurhus med normalt infektionstryck.

När Pax5 +/- heterozygotiska möss testades hade efter 2 år inga möss från det patogenfria djurhuset avlidit till följd av ALL, jämfört med 25 procent av mössen i det vanliga djurhuset. Tumörer som undersöktes visade på mutationer i JAK3, nya Pax5-mutationer samt på deletioner i CDKN2A, liknande de förändringar i genomet som tidigare detekterats hos människor.

– Modellen visade för första gången att exponering för infektioner kan in-

ducera ALL, baserat på den genetiska bakgrunden, berättade Julia Hauer.

I samarbete med Sanchez-Garcias forskningsgrupp i Salamanca undersöktes även möss med den vanligare ETV6-RUNX1-translokationen. Möss som uttryckte ETV6-RUNX1-fusionen i sin hematopoetiska stamcellsmiljö fick även de bo i en helt patogenfri miljö eller i ett vanligt djurhus med normalt infektionstryck från 2–3 månaders ålder. Efter 30 månader hade 10,7 procent av mössen i den vanliga djurfaciliteten dött jämfört med noll möss i den patogenfria miljön. Och precis som hos människor överuttrycktes RAG (recombination activating gene)-proteinet hos möss med ETV6-RUNX1-translokationen.

Utvecklingen av ALL i musmodellerna liknar utvecklingen av ALL hos människor med partiell eller låg penetrans. Pax5-mutation och ETV6-RUNX1 translokation ger likartade effekter i både möss och människor. Studien styrker hypotesen att ALL utvecklas endast vid normalt patogentryck, inte i patogenfria miljöer.

## S149

### REVERSIBLE PHARMACOLOGICAL TARGETING OF RHOA ALLOWS IMPROVED STORAGE, SURVIVAL AND HEMOSTATIC ACTIVITY OF PLATELETS IN VITRO AND IN VIVO, IN MICE AND IN PRIMATES.

Author(s): Shailaja Hegde, Huzoor Akbar, Shawnagay Nestheide, Ashley Wellendorf, Fatima Mohmoud, James Johnson, Yi Zheng, Jose Cancelas.

Vid transfusion av trombocyter kan det vara ett problem att RhoA, speciellt Rho-GTP och Rac-GTP aktiveras vid kyla. Aktiveringen gör att trombocyterna fagocyteras lättare efter transfusionen. Forskargruppen prövade att inkubera de kylda trombocyterna med RhoA-inhibitorn G04, Rac-inhibitorn NSC23766 respektive CDC42-inhibitorn Casin. När trombocyterna överförts till strålbehandlade NSG-möss ökade trombocyternas livslängd om de behandlats med någon av inhibitorerna. Framförallt G04, och till viss del NSC23766, verkar minska risken för fagocyttering av blodplättarna i de behandlade mössen.

## S150

### TREATMENT REDUCTION IN PATIENTS WITH ADVANCED-STAGE HODGKIN LYMPHOMA AND NEGATIVE INTERIM PET: FINAL RESULTS OF THE INTERNATIONAL, RANDOMIZED PHASE 3 TRIAL HD18 BY THE GERMAN HODGKIN STUDY GROUP

Author(s): Peter Borchmann, Helen Goerge, Carsten Kobe, Michael Fuchs, Richard Greil, José M Zijlstra, Andreas Hüttmann, Jana Markova, Julia Meissner, Michaela Feuring-Buske, Martin Bentz, Judith Dierlamm, Dagmar Kühnhardt, Andreas Lohri, Urban Novak, Dennis Eichenauer, Hans Eich, Christian Baues, Harald Stein, Volker Diehl, Georg Kuhner, Markus Dietlein, Andreas Engert.

eBEACOPP är en effektiv behandling av patienter med avancerat Hodgkins lymfom. I den stora fas III HD18-studien undersökes möjligheten att minska behandlingstoxiciteten utan att samtidigt tappa effektiviteten, genom att dra ner på antalet behandlingsomgångar. Professor Peter Borchmann redovisade studieresultaten. 2 101 patienter genomgick först två behandlingsomgångar med eBEACOPP, varefter de utvärderades med FDG-PET. De 1 005 patienter som då definierades som PET-negativa randomiserades till antingen sex/fyra (standardbehandlingen förändrades under tiden) eller två ytterligare cykler med eBEACOPP. Vid uppföljningen (i median 55 månader) märktes en förbättrad tolerabilitet och totalöverlevnad (OS) med totalt fyra behandlingsomgångar med eBEACOPP jämfört med sex/åtta behandlingsomgångar. Dödligheten på grund av toxicitet och sekundära sjukdomar minskade betydligt med de färre cyklerna, samtidigt som dödligheten av sjukdomen inte förändrades. Estimerad femårs OS per protokoll är 95,4 procent med sex/åtta cykler respektive 97,7 procent med totalt fyra cykler eBEACOPP. (log-rank  $p=0,004$ ). Patienter som var PET-positiva efter de första två behandlingsomgångarna fick totalt åtta/sex cykler med eBEACOPP.

– Vi rekommenderar därför PET-2 guidad eBEACOPP-behandling för patienter med nydiagnostiserat, avancerat Hodgkins lymfom, sade Peter Borchmann under sitt seminarium.