

# Nya framgångar med **VID ALL**

Immunterapi med den bispecifika antikroppen blinatumomab har visat sig verksam även mot Philadelphiakromosom-positiv akut lymfatisk leukemi där behandling med tyrosinkinashämmare har misslyckats. Blinatumomab kan också inducera remission hos patienter som fått återfall efter allogen stamcellstransplantation.

– Resultaten är uppmuntrande för dessa mycket svårbehandlade patientgrupper, kommenterar professor Max Topp, Würzburg University Medical Center, Tyskland, som har lett flera av de kliniska studierna med blinatumomab.

**D**en bispecifika antikroppen blinatumomab är ett av flera exempel på de genombrott för immunterapi mot cancersjukdomar som har skett under det senaste årtiondet. Läkemedelsmolekylen konstrueras från två monoklonala antikroppar. Den verksamma antikroppen designas så att den ena delen binder till ytantigenet CD19, som finns på normala B-celler, och på så gott som alla maligna B-ALL-celler. Den andra delen binder till ytantigenet CD3 på T-celler. Därmed kopplas T-cellen ihop med leukemicellen. Det bildas en så kallad cytolytisk synaps, genom vilken det frisätts proteolytiska enzymer som dödar målcellerna, såväl maligna som benigna CD19-positiva B-celler.

Sammankopplingen medför alltså att T-cellerna aktiveras till att angripa och eliminera leukemicellerna. Kontakten med målcellerna leder också till polyklonal expansion av de cytotoxiska T-cellerna, vilket ytterligare ökar den antileukemiska effekten.

#### **EFFEKT ÄVEN MOT REFRAKTÄR PH-POSITIV ALL**

Tidigare studier har bland annat visat att behandling med den bispecifika antikroppen blinatumomab hos många ALL-patienter kan eliminera minimal kvarvarande sjukdom (MRD) efter cytostatikaterapi (se exempelvis *Onkologi i Sverige* nr 1/16, sid 73-74). Blinatumomab godkändes i USA i december 2014 och i Europa i november 2015. I FASS har

blinatumomab indikationen ”behandling av vuxna med Philadelphia-negativ recidiverande eller refraktär pre-B akut lymfatisk leukemi”.

En fas 2-studie (ALCANTARA) har nu visat att behandling med blinatumomab kan vara effektiv även mot refraktär Philadelphia-kromosom-positiv akut lymfatisk leukemi, Ph+ ALL. Prognosen för dessa patienter är som regel dyster trots behandling med tyrosinkinashämmare (TKI), som kan användas som monoterapi eller i olika kombinationer.

I studien ingick 45 vuxna patienter, medianålder 55 år (23-78 år). Alla hade fått återfall efter eller var refraktära eller intoleranta mot behandling med tyrosinkinashämmare. Tidigare hade 87 procent av patienterna fått dasatinib, 56 procent imatinib, 51 procent ponatinib, 36 procent nilotinib och 2 procent bosutinib. Hela 60 procent hade behandlats med två eller flera av andra (eller senare) generationens TKI, 96 procent hade fått kemoterapi och 44 procent hade genomgått allogen stamcellstransplantation.

Men ingen av dessa behandlingar hade alltså haft tillräcklig eller bestående effekt, och när studien började hade 38 procent av patienterna fått två eller fler återfall. Samtliga patienter hade mer än fem procents blastceller i benmärgen och hade performance status två eller lägre (enligt Eastern Cooperative Oncology Group). Tio av patienterna, 22 procent, hade T315I-mutation i BCR-ABL-genen.

immunterapi



### EN TREDJEDEL UPPNÅDDE KOMPLETT RESPONS

Patienterna fick upp till fem cykler blinatumomab som kontinuerlig intravenös infusion. Varje cykel bestod av fyra veckors behandling och två veckors uppehåll; dag 1-7 gavs 9 mikrogram per dygn och därefter 28 mikrogram per dygn.

Under de första två behandlingscyklerna uppnådde 14 patienter, 31 procent, komplett respons (CR), och tio av dessa redan i den första behandlingscykeln. Två fick komplett respons med partiell hematologisk återhämtning (CRh). Tolv av patienterna med CR samt de båda patienterna med CRh uppnådde dessutom komplett MRD-respons (det vill säga inga tecken på kvarvarande sjukdom kunde detekteras med känsligast möjliga PCR-teknik). Av de tio patienterna med T315I-mutationer var det fyra som uppnådde CR eller CRh och dessutom komplett MRD-respons.

Men tyvärr drabbades åtta av de 16 patienter som fått CR eller CRh senare av återfall, varav tre under pågående behandling. Sju av patienterna gick vidare till allogen stamcellstransplantation, en av dessa avled i komplikationer efter transplantationen men var då i komplett remission. Medianuppföljningstiden var 8,8 månader, och den återfallsfria överlevnaden (RFS) var för hela patientgruppen 6,7 månader (median) och den totala överlevnaden (OS) 7,1 månader (median).

Biverkningarna var i stort sett desamma som tidigare konstaterats vid blinatumomab-behandling av andra patientgrupper. Fyra av fem patienter drabbades av biverkningar av grad 3 eller högre. Vanligast var neutropeni (27 procent), trombocytopeni (22 procent), anemi (16 procent) och feber (11 procent). En patient avled i septisk chock som bedömdes ha samband med behandlingen.

– Sammantaget visar vår studie att monoterapi med blinatumomab hade avsevärd antileukemisk effekt även hos dessa mycket svårbehandlade patienter med Ph+ ALL där tidigare terapier med tyrosinkinashämmare misslyckats, kommenterar Max Topp, professor vid Würzburg University Medical Center, Tyskland. Resultaten är uppmuntrande, och vi hoppas att fortsatta studier ska ge besked om hur denna form av immunterapi ska optimeras, till exempel vilka kombinationer som är mest effektiva.

### IMMUNTERAPI VID ÅTERFALL EFTER TRANSPLANTATION

Som tidigare nämnts har behandling med blinatumomab till patienter med Ph-negativ B-cells-ALL visat sig effektiv för att eliminera MRD efter genomgången cytostatikaterapi, vilket bland annat förbättrar utsikterna inför en eventuellt följande stamcellstransplantation. Men nu har en fas 2-studie visat att även patienter som har fått återfall efter allogen stamcellstransplantation kan vara betjänta av immunterapi med blinatumomab.

I studien ingick totalt 189 patienter med recidiverande/refraktär Ph-negativ ALL. Alla hade någon negativ prognostisk faktor, som primärt refraktär sjukdom, återfall inom 12 månader efter den första remissionen eller återfall inom 12 månader efter allogen stamcellstransplantation. Patienterna fick blinatumomab som monoterapi i upp till fem behandlingscykler (varje cykel bestod av fyra veckors kontinuerlig intravenös infusion, följd av två veckors uppehåll).

I en subgruppsanalys studerades speciellt de 64 patienter som före studien hade genomgått allogen stamcellstransplantation. Tio av dessa hade transplanterats två gånger. Patienterna var mellan 19 och 74 år, median 32 år. Vid studiens början hade ungefär en tredjedel haft ett återfall, en tredjedel två återfall och den resterande tredjedelen tre eller fler återfall. Tjugoåtta patienter, 44 procent, hade fått återfall efter den allogena stamcellstransplantation. Mediantiden från den senaste transplantationen till återfallet var sex månader (varierade mellan 1 och 33 månader), och mediantiden från senaste transplantation till den första dosen av blinatumomab var tio månader (variation 3–40 månader).

### ”ANMÄRKNINGSVÄRD RESPONSFREKVENNS”

I gruppen som tidigare hade transplanterats uppnådde 29 av de 64 patienterna (45 procent) komplett respons (CR) eller komplett respons med partiell hematologisk återhämtning (CRh) inom de två första behandlingscyklerna. Resultaten var lika bra som för studiens övriga 125 patienter som inte hade genomgått stamcellstransplantation; bland dem uppnådde 42 procent (52 patienter) CR eller CRh.

Medianuppföljningstiden var 8,8 månader, och för de 64 blinatumomab-behandlade patienterna som tidigare transplanterats var den totala medianöverlevnaden (OS) 8,4 månader och den återfallsfria överlevnaden (RFS) 6,1 månader. Av de 29 CR- eller CRh-patienterna uppnådde 19 (66 procent) komplett MRD-respons, det vill säga ingen kvarvarande sjukdom kunde detekteras. Nio av de som svarade på blinatumomab-behandlingen genomgick ytterligare en allogen stamcellstransplantation.

Majoriteten av patienterna drabbades av behandlingskrävande biverkningar, framför allt neutropeni, feber, anemi och trombocytopeni. En patient avled i en candidainfektion som bedömdes vara behandlingsrelaterad, men ingen av de patienter som avled under studien var i remission när dödsfallet inträffade.

– ALL-patienter som fått återfall efter allogen stamcellstransplantation har som regel mycket dålig prognos, och det är glädjande att monoterapi med blinatumomab kunde inducera CR/CRh hos hela 45 procent av dessa tidigare tungt behandlade patienter, kommenterar Max Topp. Det är också anmärkningsvärt att de som fått återfall efter transplantationen hade lika hög responsfrekvens som de recidiverande patienter som inte hade transplanterats. Resultaten uppmuntrar till ytterligare studier av hur tillägg med immunterapi kan förlänga remission och förbättra överlevnaden för denna svårbehandlade patientgrupp.

### BLINATUMOMAB KONTRA CTL019-CELLER

En annan form av immunterapi som under senare år har visat sig mycket framgångsrik mot svåra B-cells maligniteter, bland annat recidiverande/refraktär ALL, är behandling med genetiskt modifierade T-celler, så kallade CTL019-celler (se t ex OiS 1/16, s 74-76). Båda metoderna riktas mot ytantigenet CD19 på leukemicellerna.

*Vilka fördelar och nackdelar har immunterapi med den bispecifika antikroppen blinatumomab jämfört med behandling med CTL019-celler?*



"I studien kunde vi se att monoterapi med blinatumomab hade avsevärd antileukemisk effekt även hos dessa mycket svårbehandlade patienter med Ph+ ALL som inte varit hjälpta av tyrosinkinashämmare", kommenterar Max Topp. FOTO: ANDERS NYSTRAND

– En fördel är att antikropps-substansen är en färdig, standardiserad produkt som inte behöver individualiseras för varje patient, svarar Max Topp. Antikroppsbehandlingen är också mer lättstyrd och kan efterhand modifieras efter den kliniska effekten. Men CTL019-terapin är onekligen mycket kraftfull, och jag tror att den inom överskådlig tid kommer att användas främst till de patienter som har de allra svåraste leukemiformerna.

*Efter CTL019-behandling har några patienter fått återfall på grund av att de maligna B-cellerna förändrats från att vara CD19-positiva till att bli CD19-negativa. Har det inträffat även vid behandling med blinatumomab?*

– Ja, vi har noterat sådana CD19-negativa återfall även efter blinatumomab-behandling, men vårt intryck är att det är mindre vanligt än i samband med CTL019-terapi.

– De immunterapeutiska metoderna utvecklas mycket snabbt, men det återstår att se vilken plats de kommer att inta i behandlingsarsenalen. Vi designar nu bland annat studier som ska kunna ge svar på hur behandling med blinatumomab kan integreras även i första linjens terapi mot akut lymfatisk leukemi, säger Max Topp.

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE  
OCH FRILANSSKRIBENT



## TAG BEHANDLINGEN ETT STEG LÄNGRE

För patienter med avancerad EGFR-muterad NSCLC,  
vars sjukdom har utvecklats genom T790M-mutation<sup>1</sup>



Referens: 1, Tagrisso SPC 02-02-2016, [www.fass.se](http://www.fass.se)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

**Tagrisso (osimertinib)** R, EF. Övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare. ATC-kod: L01XE35. Tablett 80mg och 40mg. **Indikation:** Tagrisso är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) T790M-mutation. **Utvärdering av mutationsstatus:** Innan Tagrisso förskrivs måste EGFR T790M-mutationsstatus fastställas av ett laboratorium med validerad testmetod. Testet kan utföras på vävnadsprov eller från cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) från ett plasmaproov. Om interstitiell lungsjukdom (ILD) diagnostiseras ska Tagrisso utsättas **Förpackning:** 30 tabletter (3 st blister-ark) i styrkorna 80mg och 40mg. Senaste översyn av Produktresumén 2016-02-02. För övrig information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar och aktuella priser, se [www.fass.se](http://www.fass.se). 952017,011\_02/16\_SE

AstraZeneca

AstraZeneca AB  
AstraZeneca Nordic-Baltic  
151 85 Södertälje  
08 - 553 260 00 | [www.AstraZeneca.se](http://www.AstraZeneca.se)  
[www.ConnectInHealth.se](http://www.ConnectInHealth.se)