

”Förbättrad behandling av myelom gör

MRD-analyser allt viktigare”



– Med modern kombinationsbehandling kan nästan alla myelompatienter initialt uppnå mycket god remission. Snabb och djup respons har starkt samband med längre progressionsfri överlevnad och total överlevnad. Därför har mätningar för att detektera minimal kvarvarande sjukdom, MRD, blivit allt viktigare, och resultaten av dessa bör styra behandlingen. Om ett antal år tror jag att myelompatienterna själva kommer att mäta sin MRD, ungefär som diabetespatienter idag mäter sitt blodsocker.

Det säger professor Ola Landgren, en av världens ledande myelomexperter och även en av pionjärerna när det gäller att utveckla tester för MRD (minimal residual disease) vid myelom. Han har publicerat en lång rad myelomstudier och leder nu flera pågående internationella kliniska studier.

Ola Landgren utbildades vid Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset, där han också har tjänstgjort. Han är sedan år 2014 chef för Myeloma Service, Division of Hematologic Oncology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York. Dessförinnan var han chef för Multiple Myeloma Section vid National Cancer Institute (NCI), Bethesda, USA. Onkologi i Sverige fick en intervju med Ola Landgren efter en av hans föreläsningar i samband med EHA-kongressen i Köpenhamn i början av juni.

Genetiken vid myelom är mycket komplex, och en rad betydelsefulla mutationer har identifierats. Den gen som oftast är muterad är KRAS (i cirka 25 procent av fallen), därefter NRAS (drygt 15 procent) och DIS3 (mellan 10 och 15 procent). Mutationer i TRAF3, BRAF, TP53, FAM46C respektive CYLD förekommer i mellan 5 och 10 procent av myelomen. För CCND1, STAT3 respektive IRF4 är frekvensen lägre än fem procent. Cirka 50 procent av de mutationer som kan identifieras hos en given patient förekommer endast i en fjärdedel av alla myelomceller i patientens benmärg.

– En orsak till att myelom är svårbehandlad är att sjukdomen är så mångfacetterad, säger Ola Landgren. Nya mutationer kan uppstå under sjukdomsförloppet, men troligen finns ganska tidigt de allra flesta cellkloner i benmärgen. Det betyder att varje patient som regel har flera parallella myelom redan när diagnosen ställs. Det kan vara fråga om upp till tio subkloner, kanske fler, och varje subklon svarar olika på respektive läkemedel. Den initiala terapin eliminerar de ”enklaste”, medan de mer svårbehandlade subklonerna tar överhand och orsakar återfallen.

– Vår pågående forskning fokuserar på att försöka kartlägga klonal dynamik i förhållande till behandling, fortsätter Ola Landgren. Vi studerar genetiska signaturer av MRD för att identifiera måltavlor som vi kan använda för att eliminera kvarvarande celler. Vi undersöker även betydelsen av immunologisk återhämtning för att motverka återfall.

”Nya mutationer kan uppstå under sjukdomsförloppet, men troligen finns ganska tidigt de allra flesta cellkloner i benmärgen. Det betyder att varje patient som regel har flera parallella myelom redan när diagnosen ställs.”

DEN MODERNA BEHANDLINGSARSENALEN

Under lång tid stod utvecklingen av läkemedel mot myelom i princip stilla. I flera decennier var standardbehandlingen densamma: melfalan i kombination med prednison eller prednisolon. Men sedan millennieskiftet har behandlingsarsenalen kraftigt utökats i och med att följande substanser tillkommit (årtalet inom parentes anger när läkemedlet godkändes för klinisk användning i USA): bortezomib (2003), talidomid (2006), lenalidomid (2006), carfilzomib (2012), pomalidomid (2013), panobinostat (2015), daratumumab (2015), elotuzumab (2015) och ixazomib (2015).



”Snabb och djup respons är ett viktigt mål för modern myelombehandling, och med de nya kombinationsterapierna kan detta uppnås hos nästan alla patienter”, säger professor Ola Landgren, chef för Myeloma Service, Division of Hematologic Oncology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center i New York.

– Med moderna behandlingskombinationer uppnår allt fler patienter initialt mycket god respons, och det finns ett klart samband mellan tidig och djup respons och god prognos i form av längre progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Det ställer i sin tur ökade krav på noggrann och kontinuerlig uppföljning, betonar Ola Landgren.

Han påpekar att det finns en rad problem i samband med nuvarande benmärgsbiopsier vid myelom, vilket delvis har samband med myelomets tillväxtmönster. Subkloner kan vara ojämnt fördelade i benmärgen, och bristande kvalitet i provtagningen kan till och med leda till falskt negativa resultat, särskilt hos den tredjedel av patienterna där myelomsjukdomen är mer diffus utbredd. Antalet celler i benmärgen reduceras också efter flera linjers kemoterapi, vilket försvårar tolkningen av uppföljande benmärgsprover.

Dessutom visar undersökningar att benmärgsbiopsier är betydligt mer plågsamma för patienterna än vad sjukvårdspersonal i allmänhet uppfattar; det är exempelvis stor diskrepans mellan patientens skattning av sin smärta och läkarens/sköterskans skattning av patientens smärta. Av flera skäl finns därför stort behov av mer tillförlitliga och mindre invasiva mätmetoder.

”BÄTTRE BEHANDLING ÖKAR BEHOVET AV MRD-ANALYSER”

Vid exempelvis KML (kronisk myeloisk leukemi) har mätning av MRD i många år spelat en viktig roll för uppföljning och behandling. Varför har det dröjt betydligt längre när det gäller myelom?

– Man kan säga att KML-området ligger ungefär ett årtionde före i detta avseende, och det beror huvudsakligen på att allt bättre läkemedel driver på utvecklingen av mer känsliga mätmetoder, svarar Ola Landgren. När imatinib och senare

ännu mer effektiva tyrosinkinashämmare mot KML blev standardbehandling ökade behovet av allt mer sofistikerade analyser av MRD. Inom myelomområdet var det tidigare, när det inte fanns särskilt verksamma läkemedel, inte heller så meningsfullt att mäta MRD. Men detta har nu förändrats, i och med att fler och fler myelompatienter tack vare moderna behandlingskombinationer uppnår allt snabbare och djupare respons.

Ola Landgren påpekar att begreppen komplett respons (CR) och partiell respons (PR), som ofta anges i kliniska studier, är ganska grova mått. Komplet respons kan vara av olika kvalitet, och noggranna MRD-analyser ger betydligt bättre information. Han illustrerar detta med ett exempel:

I studie A har alla tio patienterna uppnått PR eller bättre, fem av dem har uppnått CR och fyra av de fem är MRD 10^{-3} -negativa. I studie B har också alla tio patienterna uppnått PR eller bättre, och sex av dem har uppnått CR. Men i studie B är alla sex dessutom MRD 10^{-3} -negativa, och fyra av de sex är till och med MRD 10^{-6} -negativa.

När man sammanfattar resultaten från studie A och B är alltså PR + CR i båda fallen 100 procent. I studie A är CR 50 procent jämfört med 60 procent i studie B, vilket kan verka ungefär lika bra. Men om man även tar hänsyn till MRD-analyserna är 80 procent av CR-patienterna i studie A MRD 10^{-3} -negativa, jämfört med att 100 procent av CR-patienterna i studie B är MRD 10^{-3} -negativa (och 67 procent till och med MRD 10^{-6} -negativa!). Då blir det uppenbart att behandlingsresultaten är mycket bättre i studie B och att dessa patienter har en betydligt gynnsammare prognos än patienterna i studie A. Att jämföra olika studier enbart med avseende på PR och CR kan därför vara vilseledande.

Enligt Ola Landgren är det ännu oklart hur långt ner som MRD-negativitet har klinisk relevans, till exempel om MRD 10^{-7} är signifikant bättre än MRD 10^{-6} och om MRD 10^{-9} är bättre än MRD 10^{-8} .

"MRD 10^{-6} -NEGATIVITET BÖR EFTERSTRÄVAS"

– Däremot vet vi att MRD 10^{-6} är betydligt bättre än MRD 10^{-5} , och därför bör nuvarande behandling sträva efter att uppnå MRD 10^{-6} -negativitet. Dit kan man också numera komma med autolog stamcellstransplantation och moderna läkemedelskombinationer. Det viktiga är att nå MRD 10^{-6} -negativitet, inte *hur* det uppnås.

– Jag tror att moderna läkemedelskombinationer som leder till MRD 10^{-6} -negativitet kan komma att utmana autologa stamcellstransplantationer och till och med göra sådana överflödiga för patienter med nydiagnostiserade myelom. Min uppfattning är att stamcellstransplantationer kommer att förvandlas till att bli ett av flera alternativ för återfallsbehandling, ungefär som utvecklingen har varit för behandlingen av lymfom. Men det är ännu en kontroversiell ståndpunkt, tillägger Ola Landgren.

Tillgången till såväl moderna myelomläkemedel som sofistikerade MRD-mätmetoder varierar kraftigt i olika delar av världen, vilket förstås ger annorlunda MRD-perspektiv. Men enligt Ola Landgren pågår det för närvarande (juni 2016) 41 kliniska myelomstudier som inkluderar MRD-testning (19

av dessa i USA och 19 i Europa), och på www.pubmed.gov finns 472 publicerade studier om MRD-testning vid myelom.

Ett flertal studier har visat att gynnsam MRD-status har samband med det kliniska resultatet och progressionsfri (PFS) och total överlevnad (OS). MRD-djupet har också stor betydelse. Enligt en studie ökade den totala medianöverlevnaden med ungefär ett år för varje MRD-negativitetsnivå (ner till MRD 10^{-4}).

– Vi har nyligen slutfört en metaanalys av alla studier med MRD- och PFS/OS-data, berättar Ola Landgren. Studien visar att MRD-negativitet (versus positivitet) minskar risken för både progression och död med omkring 50 procent. Denna studie är *in press* och kommer att publiceras inom kort.

– En av myelomforskningens stora utmaningar är att kartlägga vad som händer när MRD-negativitet övergår till MRD-positivitet. Detaljerad kunskap om detta är en förutsättning för att man ska kunna hitta fler mål-molekyler och utveckla nya effektiva behandlingsstrategier, säger Ola Landgren.

MRD-STYRDA BEHANDLINGSSTRATEGIER

På myelomkliniken vid Memorial Sloan-Kettering Cancer Center i New York tar man varje vecka emot mellan fem och sju nydiagnostiserade myelompatienter, och MRD-testning görs på varje patient som uppnår komplett respons, CR. För de patienter som uppnått CR förordar Ola Landgren att MRD-testning utförs löpande med vissa intervall för att kon-



TAG BEHANDLINGEN ETT STEG LÄNGRE

För patienter med avancerad EGFR-muterad NSCLC,
vars sjukdom har utvecklats genom T790M-mutation¹



Referens: 1, Tagrisso SPC 02-02-2016, 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. 952017,011_02/16_SE

AstraZeneca

AstraZeneca AB
AstraZeneca Nordic-Baltic
151 85 Södertälje
08 - 553 260 00 | www.AstraZeneca.se
www.ConnectInHealth.se

trollera om MRD 10^{-6} -negativitet bibehålls. Han beskriver principerna för ett MRD-styrt behandlingsschema för nydiagnostiserade myelompatienter:

– För dessa patienter använder vi för närvarande läkemedelskombinationen carfilzomib, lenalidomid och dexametason. De patienter som efter denna behandling uppnår MRD 10^{-6} -negativitet kan därefter antingen samla stamceller och sedan direkt få underhållsbehandling (vi använder lågdos lenalidomid) eller genomgå HDM-ASCT (högdos melfalan autolog stamcellstransplantation), följt av underhållsbehandling.

– Vi har många patienter som väljer att samla stamceller och sedan direkt går till underhållsbehandling med lågdos lenalidomid, kommenterar Ola Landgren. Jag har många patienter som jag följer på detta sätt och som är MRD 10^{-6} -negativa sedan tre år. När de frågar mig om de kan sluta ta lågdos lenalidomid svarar jag att jag inte vet men att jag kan erbjuda MRD-monitorering oavsett om de fortsätter med lågdos lenalidomid eller om de slutar med behandlingen. Jag har några patienter som valt att sluta med behandlingen efter MRD 10^{-6} -negativitet sedan fem år, och dessa ingår i en av mina uppföljningsstudier.

– Nydiagnostiserade patienter som efter den initiala behandlingen inte uppnått MRD 10^{-6} -negativitet får antingen genomgå HDM-ASCT eller får på nytt kombinationsterapi med moderna läkemedel (och först därefter, om MRD 10^{-6} -negativitet inte har uppnåtts, HDM-ASCT).

Uppföljning med MRD-analyser kommer enligt Ola Landgren att bli allt vanligare. Han tror till och med att myelompatienter om ett antal år kommer att kunna ta MRD-prover på sig själva i hemmet, ungefär som diabetespatienter nu mäter sina blodsockervärden:

– Varför inte? Vi försöker utveckla flera olika assays för testning av perifert blod för MRD-status och har arbetat med fritt DNA och med cirkulerande celler. Men det är tekniskt svårt på grund av låga koncentrationer, och man behöver mycket blod. Vi har tagit nya grepp och nyligen lyckats definiera proteinsignaturer i blodet som visar att myelomet finns i benmärgen. Vi arbetar parallellt med flera olika teknologier, och när vi vet mer kommer vi att fokusera på den teknik som vi bedömer vara bäst, berättar Ola Landgren.

PÅGÅENDE KLINISKA STUDIER

Ola Landgren leder för närvarande flera kliniska myelomstudier. I en fas I/II-studie prövas den nya substansen VLX1570 plus dexametason till patienter med recidiverande eller refraktär sjukdom, och i en fas Ib-studie testas effekterna av carfilzomib givet som en dos i veckan. Lenalidomid som underhållsbehandling mot plasmacellmyelom utvärderas i en fas II-studie, och i en annan fas II-studie prövas antikroppen daratumumab som behandling mot smoldering myelom.

– Utvecklingen av läkemedel mot myelom går för närvarande mycket snabbt, konstaterar Ola Landgren. Nya monoklonala antikroppar, till exempel mot BMCA, är på gång, liksom olika konjugerade antikroppar och checkpoint blockad. Vi har även nya små molekyler som testas i fas I- eller fas I/II-studier.

– Vid Memorial Sloan Kettering Cancer Center har vi det största myelomprogrammet i New York-området. För närva-

rande har vi ett upptagningsområde på tre miljoner människor, men jag tror att vi inom en femårsperiod kommer att utöka det till fyra-fem miljoner – i vårt närområde finns mer än 20 miljoner människor.

– Vår målsättning är att erbjuda bästa tillgängliga behandling för nydiagnostiserade patienter samt de nyaste och mest innovativa terapierna för de patienter som får återfall och där standardbehandlingen inte fungerar så bra. Vår klinik kan också erbjuda en mycket god vård och tillgänglighet. Om en ny patient ringer oss så kan vi garantera att vi ser patienten inom fyra arbetsdagar. Vi tar även emot patienter från andra delar av USA och internationella patienter som kommer för second opinions. Det är alltså ett hårt tryck på kliniken, och själv träffar jag flera nya patienter varje vecka.

I början av 2017 öppnas en kommande studie som Ola Landgrens klinik driver tillsammans med EMN (European Myeloma Network) och där man även hoppas på skandinaviskt deltagande. Till studien ska 120 patienter (upp till 70 års ålder) med högrisk smoldering myelom rekryteras. Hälften av patienterna behandlas med kombinationen carfilzomib, lenalidomid och dexametason och hälften med enbart lenalidomid och dexametason. Man vill bland annat ha svar på om det innebär fördelar att behandla högrisk smoldering myelom i tidigare skede än vad som nu är brukligt.

På ASH-mötet i Orlando i december 2015 rapporterade dr James Kochenderfer, National Cancer Institute, Bethesda att man för första gången genom immunterapi med CAR-T-celler helt lyckades eliminera myelom hos en mycket svårt sjuk patient (se t ex OIS nr 1/2016, sid 70). CAR-T-cellerna riktades mot antigenet BMCA (synonymt med CD269), som uttrycks på myelomcellerna hos 60-70 procent av patienterna. Denna teknik har vidareutvecklats vid Memorial Sloan Kettering Cancer Center och kommer att införas på Ola Landgrens myelomklinik under våren 2017. Kliniken kommer att välkomna patienter från hela USA och även från andra delar av världen.

MODERNA BEHANDLINGSMÅL

Ola Landgren sammanfattar sitt budskap:

– Ett mål för modern myelombehandling, som också är möjligt att uppnå med nya kombinationsterapier, är snabb och djup MRD-negativitet. Detta behandlingsmål bör gälla för alla; jag anser det vara fel att inte ge bästa tillgängliga terapi till samtliga myelompatienter, särskilt som vi vet att MRD-negativitet är associerad med längre progressionsfri överlevnad och total överlevnad.

– Redan nu finns MRD-analyser baserade på flödescytometri och VDJ-sekvensering tillgängliga i klinisk praxis, och tekniken förfinas kontinuerligt – MRD skulle därför även kunna stå för *measurable* residual disease. MRD-mätningar kan förhoppningsvis på sikt göra de invasiva benmärgsbiopsierna överflödiga, och de allt känsligare analyserna blir mer och mer värdefulla i takt med att effektivare behandlingsmetoder utvecklas, säger Ola Landgren.

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE
OCH FRILANSSKRIBENT

