



ASH Atlanta

”ASH är världens bästa möte om lymfom”

CAR-T-celler var kanske det största på 2017 års ASH-möte. Det finns mycket kvar att lära när det gäller både att få ut maximalt vad gäller effekt och att hantera biverkningar men klart är att sådan immunterapi tillsammans med immun-checkpointhämmare kommer att få en stor roll i framtiden. Resultaten inom myelom visar också att denna behandlingsprincip inte kommer att vara begränsad till CD19-positiva B-cells maligniteter. Det skriver docent **Daniel Molin**, forskare vid Uppsala universitet och överläkare på Akademiska sjukhuset i en översikt av framförallt de lymfomnyheter som presenterades på ASH i Atlanta.



Att åka på det årliga mötet med American Society of Hematology (ASH) är en höjdpunkt för alla med intresse av blodsjukdomar av alla slag. Som onkolog kanske man kan känna sig som en katt bland hermelinerna på detta möte men faktum är att det är världens bästa lymfommöte och att det är ganska skönt som onkolog att med gott samvete sortera bort allt som inte har lymfom i titeln. Det går ändå inte att bevaka allt man skulle vilja, men mängden kollisioner mellan de intressanta sessionerna blir i alla fall något mindre.

Efter en okomplicerad resa via Frankfurt, installering på det rymliga hotellrummet och en mycket god burgare på det till synes tvivelaktiga haket Five Guys var det skönt med en god natts sömn. Mycket tidigt på morgonen väcktes jag dock av telefonen. Helt förvirrad i tron att jag var hemma och förmodligen bakjour fick jag till slut klart för mig att det var en journalist från en medicinsk tidskrift som ville ha en kommentar om ECHELON-1-studien. Jag motstod impulsen att i mitt omtöcknade tillstånd säga precis vad jag tycker (jag har alltid tyckt att det är en mindre bra studie med suboptimal standardarm och tackade nej till svenskt deltagande). Jag väntade dock med att säga något bestämt tills jag vaknat till ordentligt och gav ett mer nyanserat utlåtande om studien, som publicerades i *New England J Med* parallellt med presentationen på plenary session på ASH-mötet. Mer om detta nedan.

Fredagen bjöd sedan oväntat nog på riktig snöstorm. Speciellt anmärkningsvärt med tanke på den totala avsaknaden av snö hemma i Uppsala. Detta bevisar dock säkert enligt Trump att någon klimatförändring inte finns. Fredagen spenderades sedan med arbete, möte i styrkommitté för en internationell studie, mer möten och ett symposium om immunterapi vid Hodgkins lymfom. Konferensen började för mig på allvar på lördagen och nedan följer en sammanfattning av vad jag uppfattade som de viktigaste nyheterna inom lymfomområdet:

HODGKINS LYMFOM

Hodgkins lymfom har nu i flera år stått i fokus, först tack vare brentuximab vedotin och senare PD-1-hämmare.



Snöstorm i Atlanta – det var ett något oväntat mottagande vid ankomsten från ett helt snöfritt Uppsala.

Antikropps-cytostatika-konjugatet brentuximab vedotin, riktat mot CD30, har fått en viktig roll i behandlingen av recidiverande och refraktära Hodgkins lymfom, både som singelbehandling palliativt eller inför allogen transplantation, tillsammans med bendamustin eller ensamt inför autolog och som underhållsbehandling efter autolog. Hittills har det dock inte hittat sin roll i primärbehandlingen.

Studien ECHELON-1 som är den första stora studien med brentuximab vedotin i primärbehandling för Hodgkins lymfom presenterades på plenary session och publicerades samtidigt i New England J Med (abstract 6). I studien som inkluderade 1 334 patienter med avancerade stadier randomiserades de mellan ABVD och kombinationen brentuximab vedotin + AVD (A-AVD). A-AVD-armens ”modifierade” progressionsfria överlevnad var 5 procent bättre (82 procent vs 77 procent). Toxiciteten skiljde sig också mellan armarna. I ABVD-armen dog 11 patienter av lungtoxicitet på grund av bleomycin. I A-AVD-armen var neutropeni och framför allt polyneuropati mer vanligt.

Studien är intressant men utgör inte något genombrott eller någon ny standard för behandling av Hodgkins lymfom. Resultaten var bättre för de patienter som fick den

experimentella behandlingen men den standardbehandling som de jämförde med är inte jämförbar med den vi ger idag. Dagens standardbehandling med antingen PET-styrd ABVD eller PET-styrd BEACOPPesc har potential att både ge bättre behandlingsresultat och mindre lungbiverkningar. Ingen patient får sex månader ABVD idag, då bleomycin utesluts för de som blir PET-negativa efter 2 ABVD, varför lungbiverkningarna blir avsevärt mindre. Det pågår också intressanta nya studier med brentuximab vedotin i första linjens behandling för Hodgkins lymfom som vi i Sverige deltar i (B-CAP och HD21), så det är en spännande framtid vi går till mötes.

Den stora nyheten de senaste åren inom Hodgkin-området har annars varit PD-1-hämmare, det vill säga immuncheckpointhämmare som hindrar tumörcellerna från att undkomma det egna immunförsvaret. De har slagit igenom på allvar och både nivolumab och pembrolizumab har blivit godkända för Hodgkins lymfom. De är också mycket lovande även för till exempel CNS-lymfom och primära mediastinala B-cellslymfom. Vi har i Sverige erfarenhet från flera av studierna med pembrolizumab, varav en (Keynote-204) fortfarande pågår och inkluderar patienter.

I kohort D i studien Checkmate 205 (abstract 651) utvärderades primärbehandling med nivolumab monoterapi följt av N-AVD (ABVD utan bleomycin med tillägg av nivolumab). Behandlingen var vältolererad utan några oväntade biverkningar, förutom de kända från nivolumab och AVD var för sig. Cirka 80 procent hade komplett remission efter behandling men uppföljning avseende progressionsfri överlevnad krävs förstås för att ha någon uppfattning om denna kombination, förutom att den är genomförbar.

Kanske lika viktigt i medicinsk rutin var en utvärdering av behandling bortom radiologisk progress i kohort A, B och C i samma studie, alltså Checkmate 205 med nivolumab monoterapi för återfall eller refraktärt Hodgkins lymfom (abstract 650). Generellt är det ett stort problem med utvärdering av immuncheckpointhämmar-behandling vid Hodgkins lymfom, där de kliniska svaren ofta är bättre än de radiologiska. 29 procent av patienterna i studien behandlades bortom progress. Nya lesioner var den vanligaste orsaken för dem att räknas som progredierande. Stabila reduktioner i tumörbörda sågs bortom radiologisk progress och tid till nästa behandling och totalöverlevnad förblev höga.

HÖGMALIGNA B-CELLSLYMFOM

Riktigt nya behandlingsprinciper har länge lyst med sin frånvaro när det gäller högmaligna B-cellslymfom och cytostatika i kombination med rituximab har behållit huvudrollen i primärbehandlingen och stamcellstransplantation vid recidiv. Kanske är det på väg att förändras nu.

Det mest omtalade området inom högmaligna B-cellslymfom var utan tvekan CAR-T-cellsterapi. Denna form av behandling, där man med en virusvektor introducerar den antigenbindande delen av en antikropp mot till exempel CD19 i en autolog T-cell har visat imponerade resultat för svårbehandlade recidiverande B-cells-maligniteter. CAR betyder chimeric antigen receptor. I Sverige har en studie genomförts och en ny pågår i Uppsala med denna metod, men data som presenterades i Atlanta kom från andra länder.

Flera olika CAR-T-cellsstudier, som tidigare rapporterats uppdaterades på mötet. En av dem, Juliet (tisagenlecleucel, Novartis), rapporterade förlängd uppföljning, där en majoritet av de patienter som tidigare uppnått komplett remission inte hade recidiverat. Overall response rate var 53 procent med 40 procent kompletta remissioner och totalt ca 30 procent av de cirka 100 behandlade förblev i remission vid 12 månader (abstract 577).

Nästa studie var Zuma (axi-cel, Gilead, abstract 578). Av de 101 patienter som nu har följts i median 15 månader hade komplett remission uppnåtts hos 54 procent och 44 procent av dessa rpsonser var bestående. Overall response rate var 82 procent. Man jämförde också med ett historiskt material (SCHOLAR) och då medförde CAR-T-cellsbehandling 77 procent minskad risk att dö.

Den så kallade JCAR017 (Celgene) visade samma resultat men med kortare uppföljning (abstract 479). Resultatet från knappt 100 behandlade patienter visade också mindre biverkningar i denna studie än för de andra två.

CAR-T-cellsterapi har utan tvekan framtiden för sig. De problem som finns med toxicitet (framför allt cytokinstorm

och CNS-toxicitet) kommer säkert att kunna hanteras bättre i framtiden. Dessutom är kunskapen om hur man bäst hanterar de regulatoriska T-celler och myeloida suppressorceller som påverkar behandlingen bara i sin linda. Fullt klart är immunterapi, både CAR-T och immun-checkpointhämmare, en stor del av framtiden såväl inom lymfom som övriga tumörområden.

Kliniskt har double hit lymfom (med translokation i bcl-2 och myc enligt FISH) de senaste åren visat sig mycket mer svårbehandlade än andra diffusa storcelliga B-cellslymfom och det är omstritt vad man ska göra för att komma över den sämre prognosen hos dessa. Double expression lymfom (med immunhistokemisk positivitet för myc och bcl-2) har också i studier visat sig vara mer svårbehandlade än övriga och behandlas ofta mer aggressivt. I en retrospektiv studie presenterad på ASH-mötet har man dock visat att detta inte gäller diffusa storcelliga B-cellslymfom i stadium I och II (abstract 415, 4122). Av 360 patienter hade 67 (19 procent) immunhistokemiskt "double expression". Behandlingen bestod av 4 R-CHOP följt av strålbehandling till dem som var PET-positiva. Antalet patienter med double hit var så få i studien att denna grupp inte gick att bedöma. I tidiga stadier förefaller det alltså inte nödvändigt att ge mer intensiv behandling utifrån double expression enligt immunhistokemi.

Ett preparat med samma verkningsmekanism som bren-tuximab vedotin, det vill säga ett antikropps-cytostatika-konjugat, vid namn polatuzumab vedotin mot CD79b, har testats mot diffusa storcelliga B-cellslymfom (abstract 2821). Bättre resultat sågs med preparatet i kombination med bendamustin+rituximab jämfört med enbart bendamustin+rituximab. Invändningen är förstås att bendamustin inte är det bästa mot dessa lymfom men det är intressant att denna typ av läkemedel är aktuell för andra lymfom än CD30-positiva Hodgkins lymfom och ALCL.

LÄGMALIGNA B-CELLSLYMFOM

Lågmaligna B-cellslymfom har på senare år dragit intresse till sig tack vare framgångarna för B-cellsreceptor-hämmare.

Det mest intressanta inom området lågmaligna B-cellslymfom (och tillsammans med CAR-T bland det mest intressanta av allt på hela detta möte) var dock resultat med Bcl-2 hämmaren venetoclax. Bcl-2-hämning utgör ett helt nytt sätt att angripa tumörceller, potentiellt minst i klass med B-cellsreceptor-hämmare och immun-checkpoint-hämmare. I fas III-studien Murano randomiserades nästan 400 patienter med högrisk eller recidiverande KLL mellan kombinationerna rituximab+venetoclax (RV) och rituximab+bendamustin (RB). Remissionsfrekvensen var 93 procent för RV jämfört med 68 procent för RB. Efter 24 mån var 85 procent i remission i RV-armen jämfört med 36 procent i RB. Totalöverlevnaden var också signifikant bättre för de som fick RV. Dessutom presenterades initiala resultat av kombinationen venetoclax+ibrutinib i studien Clarity (abstract 428) som gav MRD-negativitet hos 37 procent efter 6 månaders behandling med kombinationen.

De senaste årens stora ämne inom detta område, B-cellsreceptor-hämmare (Brutons tyrosinkinasa och PI3kinasa-

hämmare), fortsätter samtidigt att vara relativt hett. Hittills finns ett preparat mot PI3-kinas, idelalisib (Zydelig), som är godkänt för behandling av follikulära lymfom och KLL. I Atlanta presenterades flera andra PI3-kinashämmare som ska hämma PI3-kinas olika isoformer bredare än idelalisib, vilket potentiellt kan ge bättre effekt och mindre biverkningar. Exempel på detta är duvelisib (abstract 439), copanlisib (abstract 2777, 4042), umbralisib (abstract 4037) och INCB5046 (abstract 410).

Dessutom sågs 48 procent kompletta remissioner med en kombination av PD-1-hämmaren pembrolizumab och rituximab för recidiverande follikulära lymfom (abstract 414), så det finns gott om nya möjligheter för dessa patienter.

MANTELCELLSLYMFOM

Mantelcellslymfom är en sjukdom där forskningen skördat stora framgångar under 2000-talet. Dels har prognosen efter primärbehandling förbättrats mycket kraftigt med tillägg av rituximab, cytarabin och autolog-transplantation uppfönt och dels har B-cellsreceptor-hämning med Brutons tyrosinkinashämmare visat sig effektivt vid återfall.

Den nyhet som kanske tydligast påverkar den kliniska rutinen redan på kort sikt kom också i år inom området mantelcellslymfom. I en uppdatering av fas III-studien för äldre mantelcellslymfom-patienter (abstract 153) visas att de tidigare rapporterade resultaten håller. I denna studie gavs rituximab i standarddos varannan månad i 3 år efter R-CHOP (eller R-FC). Både progressionsfri och total överlevnad var signifikant bättre med underhållsbehandling efter R-CHOP. Liknande resultat har visats även i andra studier för yngre patienter och det förefaller som att underhållsbehandling har en särskilt bra effekt just vid mantelcellslymfom.

Vid mantelcellslymfom har sedan tidigare hämning av B-cellsreceptor-signalerings genom Brutons tyrosinkinashämmare (fr a ibrutinib) visat sig effektivt. En ny Brutons tyrosinkinashämmare, acalabrutinib (abstract 155, 498) presenterades på ASH. Den verkar vara en starkare hämmare av Brutons tyrosinkinase och kommer att vara en utmanare för ibrutinib i framtiden.

NYHETER PÅ MYELOMOMRÅDET

Ett par nyheter inom området myelom var så viktiga att ett kapitel om dessa är befogat även i denna sammanställning av nyheter med lymfomfokus.

CAR-T-celler som beskrivs ovan under högmaligna B-cellslymfom har testats även för behandling av myelom (abstract 740). I dessa CAR-T-celler används antigenet BRCMA (B-cell maturation antigen), som uttrycks på myelomceller, som måltavla. Remission uppnåddes hos 17/18 patienter varav 9/10 som undersöktes dessutom var minimal residual disease (MRD)-negativa. Biverkningarna var likande som vid annan CAR-T-cells-terapi men inga dödsfall rapporterades. Denna studie är viktig då den visar att CAR-T-

cellstekniken kan användas mot andra diagnoser än CD19-positiva B-cellslymfom.

Daratumumab är en antikropp mot CD38 som uttrycks på plasmaceller. En fas III-studie med bortezomidb+melfalan+prednisolon +/- daratumumab (LRA4) presenterades och fick mycket uppmärksamhet. Tillägget med daratumumab gav i denna studie kraftigt förbättrad progressionsfri överlevnad. Dessutom presenterades uppdateringar av två andra fas III-studier med daratumumab tillsammans med annan behandling. Dels presenterades Pollux-studien med lenalidomid+dexametason +/- daratumumab (abstract 739) och dels Castor-studien med bortezomib+dexametason +/- daratumumab (abstract 739).

Daratumumab ensamt förefaller för övrigt också vara ett av de mest aktiva läkemedlen mot amyloidosis (abstract 507, 508, 1819).

KONKLUSION

Sammanfattningsvis presenterades inte många nyheter som direkt kommer att påverka hur vi behandlar våra patienter idag. Underhållsbehandling med rituximab vid mantelcellslymfom är dock något som är direkt tillämpbart i den kliniska vardagen. Att man inte såg sämre prognos vid låga stadier av double expression lymfom är sannolikt också något som bör styra den kliniska rutinen men i detta fall genom att inte anpassa behandlingen för dessa jämfört med andra med låga stadier.

En av de mest upphävsade nyheterna inom lymfomområdet var ECHELON-1 för Hodgkins lymfom. Resultaten från den studien bör dock inte påverka hur vi behandlar avancerade stadier primärt. Vi får istället invänta resultat från andra studier, som HD21, innan vi kan börja använda brentuximab vedotin i primärbehandlingen.

CAR-T-celler var kanske det största på detta ASH-möte. Det finns mycket kvar att lära när det gäller både att få ut maximalt vad gäller effekt och att hantera biverkningar men klart är att sådan immunterapi tillsammans med immuncheckpointhämmare kommer att få en stor roll i framtiden. Resultaten inom myelom visar också att denna behandlingsprincip inte kommer att vara begränsad till CD19-positiva B-cellslymfom.

Bcl-2 hämmaren Vencleox konkurrerar med CAR-T om att vara den största nyheten, då det utgör ett nytt verktyg i behandlingsarsenalen och dessutom visade mycket goda resultat i kombination med rituximab.

Det stora intresset för CAR-T och immuncheckpointhämmare återspeglar de senaste årens framgångar för immunterapi och dessa utgör säkert en stor del av framtiden inom onkologin.

