

Den sjuttonde upplagan av Karolinska Hematology Seminar hölls i Såstaholm den 5–6 september 2019. Cirka 50 deltagare från Sverige, Finland och Estland bjöds på uppdaterande föreläsningar av internationella experter på bland annat lågmaligna lymfom, myeloproliferativa sjukdomar (MPN), akut lymfatisk leukemi (ALL), myelodysplastiskt syndrom (MDS), Hodgkins lymfom och akut promyelocytleukemi (APL). Årets "special topic"-föreläsning handlade om hematologisk precisionsdiagnostik. Moderator var Magnus Björkholm, senior professor vid Karolinska Institutet.

Professor Wolfgang Hiddemann, verksam vid medicinkliniken, universitetssjukhuset, Ludwig Maximilian-universitetet i München och ordförande i den tyska studiegruppen för lågradiga lymfom (GLSG), inledde med en översikt av nuvarande och möjlig framtida behandling av follikulära lymfom. Denna grupp av lågmaligna lymfom utgör 30–40 procent av alla lymfom; vanligaste ålder vid insjuknandet är 60–65 år och medianöverlevnaden är mellan 10 och 15 år. Lymfomen progredierar långsamt och i 15–20 procent av fallen kan de gå i spontan regression, men hos 20–40 procent av patienterna transformerar de till högmalign sjukdom.

Standardbehandlingen för follikulära lymfom i stadium I och II har länge varit enbart radioterapi, men Wolfgang Hiddemann ansåg att det inte längre är acceptabelt. Han hänvisade bland annat till en studie¹ som visat signifikant förbättrad progressionsfri överlevnad när strålbehandlingen kompletteras antingen med systemisk terapi eller R-kemo (rituximab plus kemoterapi).

Den nyare monoklonala antikroppen obinutuzumab (GA101) binder liksom rituximab till antigenet CD20, som uttrycks på mer än 95 procent av alla maligna B-celler vid non-Hodgkins lymfom, men obinutuzumab anses ha en mer direkt dödande effekt på B-cel-



Lågmaligna lymfom, MPN, ALL, teman för **Karolinska Hematology Seminar XVII**



MDS, Hodgkins lymfom och APL

lerna. I fas III-studien GALLIUM² jämfördes effekterna av rituximab-baserad kemoterapi med obinutuzumab-baserad kemoterapi som första linjens behandling av follikulärt lymfom. I studien ingick 1 202 nydiagnostiserade patienter med follikulärt lymfom (grad 1 till 3a) som hade avancerad

sjukdom (stadium III-IV eller stadium II med tumör större än sju centimeter).

FÖRLÄNGD ÖVERLEVNAD

Samtliga patienter fick sedvanlig kemoterapi med antingen CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin och

prednison) eller CVP (cyklofosfamid, vincristin och prednison) eller bendamustin. Hälften av patienterna fick dessutom 6–8 cykler med obinutuzumab (1 000 mg dag 1, 8 och 15 i den första cykeln och dag 1 cykel 2–6/8). Den andra halvan fick istället tillägg med rituximab (375 mg/m² dag 1 cy-



Wolfgang Hiddemann ansåg att det inte längre är acceptabelt att behandla follikulära lymfom i stadium I och II med enbart radioterapi.

kel 1–6/8). De patienter som uppnådde komplett eller partiell respons fick dessutom varannan månad och upp till två år underhållsbehandling med samma antikropp som de fick initialt. Medianuppföljningstiden var 34,5 månader.

Resultaten visade att den obinutuzumab-baserade kemoterapien signifikant minskade risken för progression, återfall eller död jämfört med den rituximab-baserade kemoterapien. Den beräknade progressionsfria överlevnaden (PFS) efter 3 år var 80,0 procent i obinutuzumab-gruppen och 73,3 procent i rituximab-gruppen. Responsfrekvensen var likartad i de två grupperna, 88,5 respektive 86,9 procent.

Allvarliga biverkningar var vanligare i obinutuzumab-gruppen (46,1 procent respektive 39,9 procent), och 4,0 procent av patienterna i obinutuzumab-gruppen avled på grund av biverkningar jämfört med 3,4 procent i rituximab-gruppen. Det totala antalet dödsfall var dock högre i rituximab-gruppen, 46 (7,7 procent) jämfört med 35 (5,8 procent) i obinutuzumab-gruppen.

Wolfgang Hiddemanns slutsatser blev att obinutuzumab-baserad immunokemoterapi och underhållsbehand-

ling är effektivare än rituximab-baserad terapi och att den förbättrade progressionsfria överlevnaden är kliniskt relevant (minskad relativ risk med 34 procent). Antalet allvarliga biverkningar var vanligare med den obinutuzumab-baserade terapin, medan dödliga biverkningar i båda behandlingsgrupperna var vanligare bland de patienter som fick kemoterapi med bendamustin. Enligt Wolfgang Hiddemann bör obinutuzumab-baserad kemoterapi övervägas som första linjens behandling för nydiagnostiserade patienter med follikulärt lymfom.

NYA LÄKEMEDEL OCH KOMBINATIONER

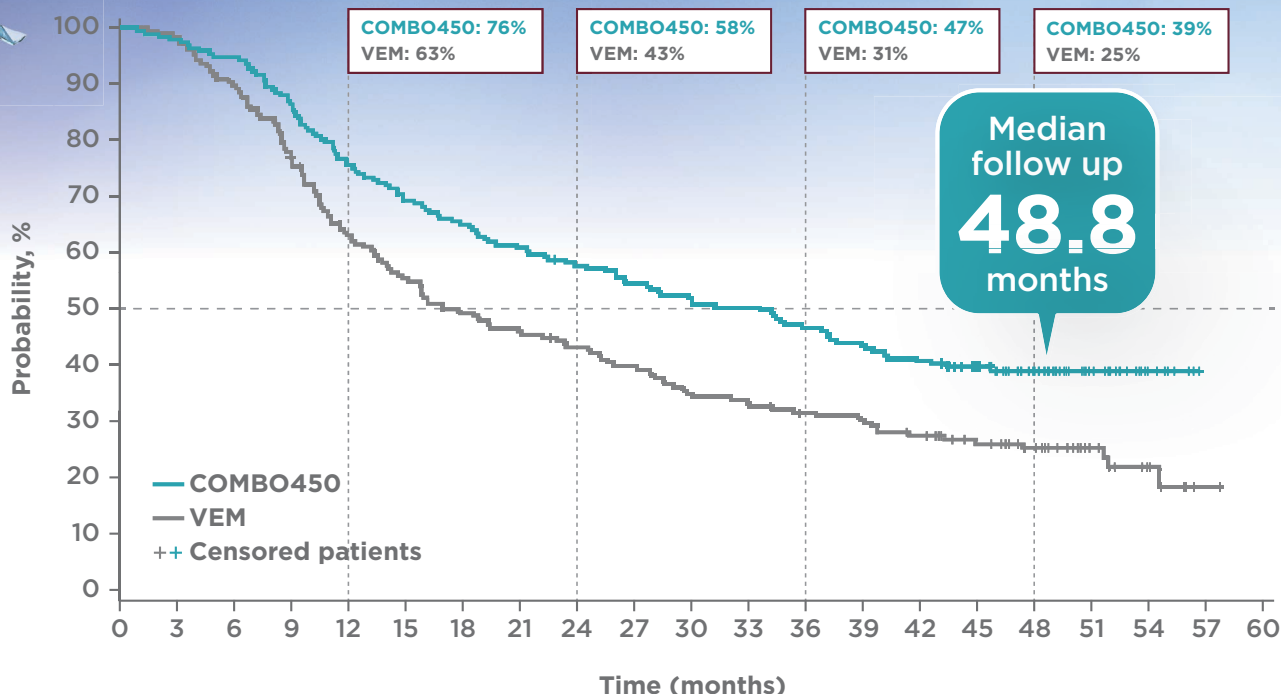
Wolfgang Hiddemann konstaterade också att många nya lovande läkemedel och kombinationer mot follikulära lymfom provas i fas I-III-prövningar⁵. Dessa riktas mot olika receptorer och signalvägar i de maligna B-cellerna. Några exempel är antikroppskonjugaten polatuzumab vedotin, de monoklonala antikropparna ofatumumab och olertuzumab, Bcl2-hämmaren venetoklax, Btk-inhibitorerna ibrutinib och acalabrutinib, PI3K-hämmarna idelalisib och duvelisib, Syk-inhibitorn entospletinib samt PD-1-hämmarna pidlizumab och nivolumab.

Wolfgang Hiddemann refererade till fas III-studien RELEVANCE⁴ där kombination av lenalidomid plus rituximab jämfördes med rituximab och kemoterapi (R-CHOP, R-CVP eller R-bendamustin), följt av underhållsbehandling med rituximab, till patienter med tidigare obehandlat follikulärt lymfom, grad 1–3a. Sammanlagt 1 030 patienter med stor tumörbörda randomiserades i studien.

Resultaten efter en medianuppföljningstid på 37,9 månader visar hittills ungefär likvärdig effekt för båda behandlingsregimerna, såväl när det gäller komplett respons som progressionsfri överlevnad (interim-PFS). Däremot visade kombinationen lenalidomid plus rituximab en något gynnsammare biverkningsprofil. Biverkningar grad 3–4 rapporterades hos 34 procent i lenalidomid/rituximab-gruppen jämfört med 50 procent hos R-kemo-gruppen, och febril neutropeni hos 2 respektive 6 procent. Hudbiverkningar grad 3–4 var dock vanligare bland lenalidomid/rituximab-patienterna (7 procent) jämfört med hos de som fick R-kemo (1 procent).

Det pågår också studier där antikroppen obinutuzumab kombineras med selektiva läkemedel som ibrutinib,

OS Landmark Data: COMBO450 vs VEM



Patients at risk

COMBO450	192	188	182	166	144	132	124	116	109	103	96	95	88	81	76	64	45	24	8	0	0
VEM	191	184	166	140	115	100	89	83	77	71	62	58	54	52	46	38	29	16	7	1	0

COMBO450=encorafenib 450 mg QD + binimetinib 45 mg BID; VEM=vemurafenib 960 mg BID; OS=overall survival.

- Across arms, median follow-up for OS was 48.8 months (mo), with median OS of 33.6 mo (95% CI, 24.4–39.2) for COMBO450, 23.5 mo (95% CI, 19.6–33.6) for ENCO300, and 16.9 mo (95% CI, 14.0–24.5) for VEM
- Compared to VEM, COMBO450 decreased the risk of death by 39% (HR=0.61 [95% CI, 0.48–0.79])
- A landmark analysis showed a higher rate of OS for COMBO450 at year 1, 2, 3 and 4

Braftovi® (encorafenib) Rx, F, ATC-kod: L01XE46

Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Beredningsform: Kapslar å 50 mg eller 75 mg. **Verksamma beståndsdelar:** encorafenib. **Indikation:** encorafenib i kombination med binimetinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar encorafenib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Braftovi enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2019-04-23.

Mektovi® (binimetinib) Rx, F, ATC-kod: L01XE41

Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Beredningsform: Tabletter å 15 mg. **Verksamma beståndsdelar:** binimetinib. **Indikation:** binimetinib i kombination med encorafenib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar binimetinib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Mektovi enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2018-10-30.

Om du vill rapportera en biverkan eller oönskad händelse, kontakta biverkningsenheten på Pierre-Fabre Pharma Norden AB. Telefon: 08-625 33 50. Postadress: Karlavägen 108, 115 26 Stockholm, Sweden. vigilancenorden@pierre-fabre.com. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se.



Mary Frances McMullin delgav sina uppdaterade kunskaper om de myeloproliferativa sjukdomarna polycytemia vera, essentiell trombocytemi och primär myelofibros.

venetoklax eller copanlisib. Enligt Wolfgang Hiddemann kan sådan helt kemofri behandling komma att bli särskilt värdefull för äldre och sköra patienter som inte tål sedvanlig cytostatikaterapi. Han förutspådde också att framtidens behandling kommer att bli betydligt mer individualiserad och alltmer baserad på tumörernas mutationsmönster hos den enskilde patienten.

MYELOPROLIFERATIVA SJUKDOMAR

Mary Frances McMullin, professor vid hematologiska institutionen, Belfast City Hospital, Nordirland, föreläste om myeloproliferativa sjukdomar (MPN, myeloproliferative neoplasms). Dessa sjukdomar, polycytemia vera (PV), essentiell trombocytemi (ET) och primär myelofibros (PMF), har många gemensamma drag och kan ibland vara svåra att skilja från varandra.

Vid polycytemia vera, PV grad 1A, betonade Mary Frances McMullin att ålder och tidigare tromboemboliska händelser ska användas för att bedöma framtida risk. Högst risk har patienter som är 65 år och äldre och som tidigare haft PV-associerad arteriell eller venös trombos, medan patienter under 65 år och som inte drabbats av någon trombos har lägst risk. Men en del ”låg-

risk-patienter” enligt denna definition kan ha betydligt högre risk om de har vissa andra kardiovaskulära riskfaktorer, exempelvis förhöjda vita blodkroppar, extrem trombocytos eller dåligt kontrollerad hematokrit trots venesektion (grad B).

För klassificering av PV grad 2B används en mängd andra variabler som mjältförstoring, förhöjda LDL-nivåer och höga allel-nivåer av *JAK2 V617F*-mutation. Mary Frances McMullin nämnde att även detektion av mutationer i *ASXL1*, *SRSF2* och *IDH1/2* i vissa fall kan användas för riskbedömning och val av behandling.

Behandlingsmålen vid PV är att minska risken för trombos och blödningar, minimera symtom och komplikationer samt reducera risken för transformation till myelofibros och akut leukemi. Mary Frances McMullin hänvisade bland annat till studier som visat att interferon-alfa-2a kan inducera komplett hematologisk respons⁵ samt att ruxolitinib är effektivt för patienter som inte får tillräcklig effekt av hydroxikarbamid⁶. Hon sammanfattade sina behandlingsrekommendationer:

Hos alla patienter bör hematokritnivån hållas under 0,45, och samtliga ska behandlas med lågdos acetylsalicylsyra

(75–100 mg). Kardiovaskulära riskfaktorer ska beaktas och åtgärdas. Cellhämmande terapi ska övervägas hos lågrisk-patienter som har hypertoni, ischemisk hjärtsjukdom eller diabetes och hos de som har bestående leukocytos (mer än $15 \times 10^9/l$), dåligt kontrollerad hematokrit, extrem trombocytos (mer än $1500 \times 10^9/l$), symtomgivande mjältförstoring och symtom som vikt-nedgång och svettningar.

För högrisk-patienter rekommenderas hydroxikarbamid eller interferon alfa som första linjens behandling. För de patienter som inte svarar tillfredsställande på hydroxikarbamid ges interferon som andra linjens behandling och vice versa. Som andra eller tredje linjens behandling för patienter som är resistent eller inte tål hydroxikarbamid ges ruxolitinib. Som tredje eller fjärde linjens behandling kan busulfan, pipobroman, radioaktivt fosfor (^{32}P) eller anagrelid i kombination med hydroxikarbamid användas.

Svår klåda är ett vanligt symtom vid PV. Mary Frances McMullin rekommenderade i första hand höga doser av antihistaminer, men vid otillräcklig effekt kan man även överväga H2-antagonister som ranitidin och cimetidin, tricykliska antidepressiva, SSRI, gaba-



"MRD är den mest – och kanske till och med den enda – signifikanta riskfaktorn vid akut lymfatisk leukemi", sade Renato Bassan.

pentin, pregabalin, cellhämmande terapi, ruxolitinib och PUVA.

ESSENTIELL TROMBOCYTEMI

Essentiell trombocytemi, ET, karaktäriseras av en bestående förhöjning av antalet trombocyter (mer än $450 \times 10^9/l$), samtidigt som ingen annan myeloid malignitet (till exempel PV, PMF, KML eller MDS) kan konstateras. Det kan dock vara svårt att skilja ET från pre-PMF (förstadium till primär myelofibros). Ålder över 60 år, tidigare trombos och ett trombocytvärde över $1500 \times 10^9/l$ är de dominerande vaskulära riskfaktorerna vid ET. Även exempelvis höga nivåer av vita blodkroppar och mutationer i *JAK2 V617F* och *CALR* medför ökad risk.

Vid PV finns starkt stöd för användning av låg dos acetylsalicylsyra, men vid ET saknas randomiserade studier som stödjer insättande av ASA till lågrisk-patienter. Mary Frances McMullin påpekade att risken för blödning är högre för de som har *CALR*-mutation. Hennes råd var att vid lågrisk-ET inte starta ASA-terapi men att de patienter som redan har ASA kan fortsätta med behandlingen.

Vid högrisk-ET kan cellhämmande terapi som hydroxikarbamid, interfe-

ron-alfa och ruxolitinib bli aktuellt. Cellhämmande terapi som tillägg till ASA vid lågrisk-ET har dock inte visat några fördelar (till exempel minskat antal vaskulära händelser eller transformation till myelofibros eller leukemi) jämfört med enbart ASA-behandling⁷.

PRIMÄR MYELOFIBROS

Vid primär myelofibros, PMF, används alltmer mutationsanalyser för att bedöma prognosen och styra behandlingen. Mary Frances McMullin redogjorde för GIPSS (genetically-inspired prognostic scoring system) med vars hjälp PMF delas in i fyra riskgrupper: lågrisk, intermediär-1, intermediär-2 och högrisk (med mutationer i *ASXL1*, *SRSF2* eller *U2AF1 Q157*). Hon hänvisade också till en översiktsartikel om individualiserad prognosbedömning baserad på genomisk och klinisk information⁸.

COMFORT-studierna 1 och 2 har visat en rad fördelar med behandling med ruxolitinib (exempelvis symtomreduktion, förbättrad livskvalitet och minskad mjältstorlek) jämfört med BAT (best available therapy, vanligen hydroxikarbamid). Studierna har dock inte varit designade för att bedöma total överlevnad (OS), men enligt Mary

Frances McMullin är det troligt att läkemedlet även bidrar till att förbättra överlevnaden. Enligt en *post hoc*-analys⁹ var risken att avlida inom 5,3 år 30 procent lägre för dem som fick ruxolitinib jämfört med kontrollgruppen.

På senare år har även andra JAK-hämmare än ruxolitinib utvecklats, men försök med flera av dem har på tidigt stadium avbrutits på grund av alltför svåra biverkningar. Några substanser som enligt Mary Frances McMullin så småningom kan komma att bli godkända är NS018, itacitinib, momelotinib, pacritinib och fedratinib.

Det har visat sig att uppreglerad telomeras-aktivitet kan ha betydelse för tillväxten av MPN-celler. Imetelstat är den första telomerashämmaren som testats kliniskt och har i en pågående fas II-studie¹⁰ visat sig ha positiva effekter vid terapieresistent ET. Mary Frances McMullin nämnde också att det pågår försök med substansen PRM-151 (rekombinant pentraxin, PTX-2), som bland annat anses minska inflammation och fibros i benmärgen.

AKUT LYMFATISK LEUKEMI

Professor Renato Bassan, hematolog vid Ospedale dell'Angelo och Ospedale Ss Giovanni e Paolo, Venedig, Ita-

lien, konstaterade att det under de senaste 50 åren skett en fantastisk utveckling när det gäller behandlingen av barn och ungdomar med akut lymfatisk leukemi, ALL. Även prognosen för vuxna som drabbas av ALL har förbättrats, men inte alls i samma utsträckning. Renato Bassan hänvisade bland annat till svenska undersökningar¹¹ som visat att överlevnaden i Sverige har varit gynnsam jämfört med flera andra länder. Det anses framför allt bero på att man i vårt land relativt tidigt införde så kallat pediatrikt behandlingsprotokoll även för vuxna ALL-patienter.

Numera behandlas många yngre vuxna (under cirka 45 år) med Ph-negativ ALL och T-ALL enligt nordiska barnleukemigruppens (NOPHOs) behandlingsprotokoll (något modifierat), och med vissa dosjusteringar ges samma protokoll till patienter mellan 45 och 65 år. Jämfört med standard-kemoterapi till vuxna innebär det pediatrika protokollet bland annat högre doser av dexametason, vinkristin, asparaginas och antimetaboliter som metotrexat, 6-merkaptopurin och cytarabin. Behandlingen ges också med högre intensitet och med inga eller minimala dosreduktioner eller utökade behandlingsintervall.

Renato Bassan betonade att den här tuffa behandlingen inte bara är påfrestande för patienten utan även kräver hängiven och välutbildad personal. Men resultaten är övertygande: han hänvisade till en översiktsartikel¹² där man analyserat resultaten från 27 studier (18 jämförande och 9 icke-jämförande studier) med sammanlagt 4 854 Ph-negativa ALL-patienter. Samtliga utom två jämförelser visade klara överlevnadsfördelar med ett pediatrikt protokoll.

MRD VIKTIGASTE RISKFAKTOR

MRD (measurable/minimal residual disease) har vid många hematologiska maligniteter visat sig vara en mycket viktig prognostisk faktor, och detta gäller även för vuxna patienter med ALL. Renato Bassan hänvisade bland annat till en litteraturöversikt och metaanalys¹³ som omfattade 23 artiklar och kongressrapporter om B-cells-ALL hos vuxna, de flesta publicerade

mellan år 2012 och 2016. Alla studier visade klart förbättrad återfallsfri överlevnad och total överlevnad för de patienter som uppnådde MRD-negativitet jämfört med dem som inte gjorde det.

MRD var en avgörande riskfaktor för alla subgrupper; inga avgörande skillnader avseende betydelsen av MRD sågs när det till exempel gällde Ph-kromosom-positivitet kontra negativitet, histologisk fenotyp eller riskgrupp. Forskarnas slutsats var att deras studie ger övertygande argument för att MRD är ett viktigt kliniskt verktyg för att bedöma prognosen och styra behandlingen vid B-cells-ALL. Även de patienter som transplanteras har betydligt bättre prognos om de uppnått MRD-negativitet. Renato Bassan betraktade MRD som den mest (kanske till och med den enda) signifikanta riskfaktorn. Men han tillade att nya genetiska riskklassifikationer som kombinerar MRD-status ytterligare kommer att förbättra bedömningen av prognosen och underlätta valet av behandling.

PH-POSITIV ALL

Hos ungefär en fjärdedel av vuxna patienter med ALL är sjukdomen Philadelphia-kromosom-positiv. Sådan Ph+ ALL har fortfarande sämre prognos än Ph-negativ, trots att tyrosinkinashämmare har förbättrat behandlingen. Renato Bassan hänvisade till en fas II-studie¹⁴ som visat goda resultat med hyper-CVAD (hyperfraktionerad cyklofosamid, vinkristin, doxorubicin och dexametason) i kombination med ponatinib som första linjens terapi till patienter med Ph+ ALL.

I studien ingick 76 patienter, medianålder 47 år, som behandlades mellan år 2011 och 2018. Patienterna genomgick åtta 21-dagars behandlingscykler, där man alternerade mellan behandlingskombinationerna hyper-CVAD och högdos metotrexat och cytarabin. Tyrosinkinashämmaren ponatinib, 45 mg oralt per dag, gavs under de 14 första dagarna av cykel 1 och sedan varje dag i de följande cyklerna. När 37 patienter hade behandlats ändrades protokollet så att ponatinibdosen minskades till 30 mg per dag i cykel 2 och ytterligare reducerades till 15 mg när

komplett molekyllär respons hade uppnåtts.

De patienter som nått komplett remission fick underhållsbehandling med 30 mg eller 15 mg ponatinib dagligen på obestämd tid och med vinkristin (2 mg intravenöst dag 1) och prednison (200 mg oralt dag 1–5) varje månad i två år. Uppföljningen (intention to treat-analysen) visade att 70 procent av patienterna uppnådde händelsefri överlevnad efter tre år.

Vanligaste biverkningar av grad 3–4 var infektion (86 procent), förhöjda transaminaser (32 procent), förhöjt bilirubin (17 procent) och pankreatit (17 procent). Sex patienter dog under behandlingsstudien, tre av infektion och en på grund av blödning. Två patienter dog i hjärtinfarkt som ansågs relaterad till den tidiga ponatinib-behandlingen, men inget dödsfall inträffade efter förändringen av behandlingsprotokollet.

Forskarnas slutsats var att kemoterapi i kombination med ponatinib är effektiv för att uppnå lång tids remission för vuxna patienter med nydiagnostiserad Ph+ ALL och att denna terapiregim kan bli en ny standardbehandling för denna patientgrupp. En randomiserad fas III-studie är på gång för att utvärdera effekterna av denna behandlingskombination samt även kemoterapi kombinerad med tidigare generationers tyrosinkinashämmare.

NYA MÅLINRIKTADE BEHANDLINGAR

Renato Bassan redogjorde även för försök med mer selektiv, målinriktad terapi mot olika former av ALL, exempelvis monoklonala antikroppar (som rituximab, inotuzumab ozagamicin, blinatumomab), checkpoint-hämmare (som nivolumab och pembrolizumab) samt hämmare av onkgener och signalvägar som *NOTCH1*, *BCL2/BCX*, *BCL6*, *JAK/STAT*, *HDAC*, *MYC*, *mTOR*, *PI3K*, *SYK*, *MEK* och *MDM2*. Det pågår en rad studier med såväl monoterapi som kombinationer av sådana läkemedel, men han ansåg att man än så länge inte kan förvänta sig så goda resultat av ”targeted” terapi när det gäller r/r (refraktär/recidiverande) ALL.

Renato Bassan betonade också vikten av att i detalj försöka kartlägga sjukdomsmekanismerna för respektive hematologisk malignitet. Han citerade

OPIOIDORSAKAD FÖRSTOPPNING? – BEHANDLA DÄR DEN UPPSTÅR

- MOVENTIG® (naloxegol) är en μ -opioid-receptor-antagonist som verkar perifert i magtarmkanalen utan att påverka smärtlindringen.^{1*}
- MOVENTIG® tas som en daglig tablett under opioidbehandling.¹
- MOVENTIG® kan användas tillsammans med alla opioider oavsett dos och administrationsform.¹

REFERENSER:

1. MOVENTIG Summary of Product Characteristics, September 2019.

* Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet angående patienter med skador på blod-hjärn-barriären.

Kyowa Kirin AB | Torshamnsgatan 39 | SE-164 40 Kista | Sweden
Tel +46 8 50 90 74 10 | E-post: productse@kyowakirin.com |
www.kyowa-kirin.com



moventig
naloxegol

MOVENTIG® (naloxegol) 12,5 mg och 25 mg film-dragerade tabletter, Rx, (F). Naloxegol fungerar som en perifert verkande μ -opioidreceptorantagonist i magtarmkanalen och minskar därmed de förstopnande effekterna av opioider utan att påverka den opioidmedierade analgetiska effekten på centrala nervsystemet. Rekommenderad dos av Moventig är 25 mg en gång dagligen (12,5 mg för specialpopulationer). För patienter som inte kan svälja tablett hel kan Moventigtablett krossas till ett pulver och blandas i vatten. Blandningen kan också administreras genom en nasogastrisk sond.

Indikation: Behandling av opioidorsakad förstoppning (OIC, opioid-induced constipation) hos vuxna patienter med otillräckligt behandlingssvar på laxermedel. För definition på "otillräckligt behandlingssvar på laxermedel", se nedan. # För information om kontraindikation, försiktighet, biverkningar, pris och doseringar, se www.fass.se. **Moventig har subvention med begränsning:** Subventioneras endast för patienter med opioidorsakad förstoppning med otillräckligt behandlingssvar på laxermedel. www.tlv.se.

För att kategoriseras som otillräckligt behandlingssvar på laxermedel måste patienten under de senaste två veckorna haft OIC-symtom av minst måttlig allvarlighetsgrad samt behandlats med laxermedel av minst en laxermedelsklass under minst fyra dagar. SPC 09/2019.



Mario Cazzola konstaterade att de gener som oftast är muterade vid myelodysplastiskt syndrom har betydelse för RNA-splicing och DNA-metylering.

cancerforskaren David Pinkel, som vid en föreläsning vid ASCO redan år 1979 påpekade: "Historien visar att när forskare och kliniker har kört fast när det gäller att förbättra prognosen vid en viss sjukdom, så har ny förståelse av sjukdomens biologi gett nyckeln till ytterligare framsteg".

MYELOYDYSPLASTISKT SYNDROM

Myelodysplastiskt syndrom, MDS, var ämnet för Mario Cazzola, professor i hematologi vid institutionen för molekylär medicin, universitetet i Pavia, och även verksam vid hematologiavdelningen, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo i Pavia, Italien. Den årliga incidensen av MDS i västvärlden är cirka 4 per 100 000 individer, men bland personer över 70 års ålder är sjukdomen ungefär tio gånger vanligare och drabbar 40 av 100 000 per år. På grund av att befolkningen blir allt äldre förväntas kommande år mer än 30 000 nya fall årligen diagnostiseras i Europa.

Mario Cazzola gick igenom nuvarande kriterier som används för att diagnostisera, klassificera och bedöma prognosen samt välja behandling vid MDS. Patienterna kan delas in i fem olika prognostiska riskgrupper: mycket låg, låg, intermediär, hög respektive

mycket hög risk. Han hänvisade till en översiktsartikel¹⁵ där man genom att analysera data gällande 5 326 obehandlade patienter med MDS jämförde den klassifikation som baseras på WHO:s Prognostic Scoring System (WPSS) med det reviderade International Prognostic Scoring System (IPSS-R).

Studien utfördes av the International Working Group for Prognosis in Myelodysplasia (IWG-PM). Resultaten visade en hög korrelation mellan WPSS:s och IPSS-R:s prognostiska riskklassifikation. Mindre skillnader noterades när det gällde lågriskpatienter, men som helhet bedömdes båda systemen på ett tillförlitligt sätt prediktera prognosen vid MDS.

Trots de behandlingsframsteg som gjorts (till exempel med läkemedel som rekombinant humant erythropoetin, lenalidomid och azacitidin/decitabin) konstaterade Mario Cazzola att allogen stamcellstransplantation fortfarande är den enda terapi som helt kan bota MDS-patienter.

MÅNGA GENETISKA FÖRÄNDRINGAR

Liksom ett flertal andra hematologiska maligniteter karaktäriseras MDS av en stor mängd genetiska förändringar. I en studie av 944 patienter¹⁶ listades mu-

tationer/lesioner i 104 olika gener; 89,5 procent av patienterna hade åtminstone en mutation (antalet varierade mellan 0 och 12, median 3 mutationer). Sex gener var muterade hos mer än tio procent av patienterna: *TET2*, *SF3B1*, *ASXL1*, *SRSF2*, *DNMT3A* och *RUNX1*. De allra flesta patienter hade mutationer som har betydelse för RNA-splicing och/eller DNA-metylering.

I studien analyserades också överlevnaden för 875 av dessa patienter. Genom att kombinera mutationsstatus för 14 olika gener med konventionella riskfaktorer kunde man separera patienterna i fyra olika riskgrupper med mycket varierande prognos. Treårsöverlevnaden för dessa grupper var 95,2 procent respektive 69,3, 32,8 och 5,3 procent. Forskarna slutsats är att storskalig genetisk och molekylär profilering av många målgener är ovärderlig för att subklassificera och bedöma prognosen hos MDS-patienter.

Den kliniska betydelsen av olika mutationer varierar. Mario Cazzola exemplifierade med en studie¹⁷ av mutationer i *SF3B1*, en av de gener som oftast är muterad vid MDS och som är viktig för att styra RNA-splicing-maskineriet. Forskarna fann mutationer i

"De Nobelprisbelönade PD1-hämmarna leder till god responsfrekvens även vid recidiverande och refraktärt Hodgkins lymfom, men behandlingen är inte kurativ", sade John Radford.



SF3B1 hos 150 av 533 patienter med MDS (28,1 procent), och sådana mutationer visade sig vara förenad med såväl bättre total överlevnad, längre leukemifri överlevnad och mindre risk för utveckling av AML.

HODGKINS LYMFOM

John Radford, professor i medicinsk onkologi vid universitet i Manchester och forskningschef vid the Christie NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, England, gav en uppdatering av Hodgkins lymfom. I sin introduktion av föreläsaren nämnde Magnus Björkholm en nyligen publicerad nordisk studie¹⁸ av 364 patienter med Hodgkins lymfom i stadium I-IIA som behandlades mellan år 1999 och 2005. De hade fått cytostatikakombinationen ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin och dakarbazin), två eller fyra behandlingscykler beroende på respektive riskfaktorer. Därefter gavs 30 Gy radioterapi, "limited-field" istället för "involved-field" (IFRT).

Resultaten, efter en medianuppföljningstid på 16 år, visade att den progressionsfria överlevnaden efter fem år var 98 procent och efter tio år 96 procent. Endast två återfall av 27 inträff-

fade efter längre tid än fem år. Jämfört med den allmänna befolkningen hade denna grupp av patienter i stadium I-IIa ingen överdödlighet. Behandlingen av tidiga stadier av Hodgkins lymfom innebär en balansgång mellan behandlingseffekt och toxicitet, exempelvis sekundär cancer och hjärt-kärlsjukdomar. Men forskarna ifrågasätter i sina slutsatser behandlingskonceptet att helt utelämma radioterapi efter kemoterapi, en strategi som har visat sig öka risken för återfall och som ännu inte har bevisats minska överdödligheten på lång sikt.

John Radford konstaterade att man i många år använt patientdata före behandlingen för att bedöma svårighetsgrad och bestämma behandling, men han sökte efter bättre metoder för att på ett mer individualiserat sätt styra behandlingen. I studien UK NCRI RAPID-trail¹⁹ undersöktes om radioterapi behövs till patienter med Hodgkins lymfom i stadium I-II A som behandlats med tre cykler av ABVD och där efterföljande undersökning med PET (positron-emissions tomografi) visat tumörfrihet. I studien (som hade en så kallad "non-inferiority" design) ingick 602 patienter, varav 571 genomgick undersökning med PET efter ABVD-be-

handlingen. Hos 426 av dessa var PET-undersökningen negativ, och de randomiserades till att antingen få radioterapi (30 Gy IFRT) eller ingen ytterligare behandling alls.

Resultaten visade att den progressionsfria överlevnaden för den grupp som fått strålbehandling efter kemoterapi var 94,6 procent jämfört med 90,8 procent för de som inte fått strålterapi. Man kunde alltså inte visa att ingen ytterligare behandling inte var underlägsen tillägg med radioterapi för patienter som uppnått PET-negativitet efter cytostatikabehandlingen. Forskarna konstaterar dock att båda grupperna hade mycket god prognos efter tre ABVD-cykler, med eller utan radioterapi.

GENETISKA ANALYSER OCH PET

John Radford redogjorde också för en studie²⁰ där man använt genexpressions-analyser i kombination med PET för att dela in patienter i avancerade stadier av Hodgkins lymfom i olika riskgrupper. Hos 290 patienter undersöktes uttrycket av 259 gener som kan ha betydelse för prognosen. Forskarna utarbetade en modell där uttrycket av 23 av dessa gener användes för att förutsäga prognosen. Enligt denna metod



Miguel Sanz redogjorde för modern behandling av akut promyelocytleukemi och hänvisade bland annat till uppdaterade terapirekommendationer från en expertpanel utsedd av European LeukemiaNet.

blev den absoluta skillnaden hela 29 procent mellan dem som bedömdes tillhöra högriskgruppen och de som ansågs ha låg risk; femårsöverlevnaden (OS) blev 63 procent respektive 92 procent.

Han hänvisade också till den internationella RATHL-studien²¹ där man använt FDG-PET-undersökningar för att styra och utvärdera behandlingen av så kallad respons-anpassad terapi (RAT, response-adapted therapy). Några slutsatser från den studien blev att det efter en negativ interim-FDG-PET-undersökning är säkert att utesluta bleomycin i de följande cytostatikacyklerna och också att inte ge konsoliderande radioterapi. Genom att utesluta bleomycin reduceras toxiciteten och därmed risken för särskilt dyspne, tromboembolism och feber relaterad till neutropeni. Upptrappad terapi för de patienter som är interim-FDG-PET-positiva ger god följande respons; den treåriga progressionsfria överlevnaden var 70 procent för de som blev PET-negativa efter BEACOPP.

PD1-HÄMMARE EFFEKTIVA

De Nobelprisbelönade PD1-hämmarna har inneburit stora framsteg i behandlingen av ett flertal maligniteter.

John Radford ansåg att nivolumab tycks vara den mest effektiva PD1-hämmaren mot lymfom. Vid recidiverande eller refraktärt (r/r) klassiskt Hodgkins lymfom uppnås mycket hög responsfrekvens men behandlingen är inte kurativ. I en studie med nivolumab²² var den progressionsfria överlevnaden efter 24 veckor 86 procent, och motsvarande siffra för pembrolizumab i en liknande studie²³ var 69 procent. I FASS är nivolumab indicerat bland annat som monoterapi för behandling av vuxna med r/r klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation och behandling med brentuximab-vedotin.

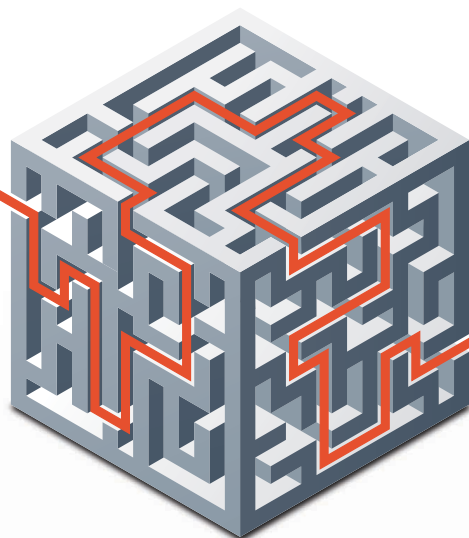
Enligt John Radford drabbas mellan 5 och 20 procent av de lymfompatienter som behandlas med PD1-hämmare av biverkningar av alla grader, varav grad 1–2 gastrointestinala biverkningar är de vanligaste. Förutom trombocytopeni är hematologisk toxicitet ovanligt och antalet infektioner lågt. Toxicitet av grad 3 eller högre är vanligen immunrelaterad och kan drabba exempelvis bukspottkörtel, lungor, hud, benmärg, lever och sköldkörtel. Biverkningar som leder till dödsfall är sällsynta.

Kortvarig pseudo-progression av tumörer kan uppträda i början av behandlingen med PD1-hämmare. Det anses bero på att det ökade antalet aktiverade T-celler som angriper tumören på grund av att läkemedlen lättar på de immunologiska ”bromsarna” också gör att tumörvolymen initialt ökar. Radiologiskt kan det därför tillfälligt se ut som att patienten har försämrats trots att det i själva verket skett en klinisk förbättring.

AKUT PROMYELOCYT-LEUKEMI

Professor Miguel Sanz, institutionen för hematologi, Hospital Universitari i Politécnic La Fe, universitetssjukhuset i Valencia och ordförande i den spanska hematologiska forskningsgruppen PETHEMA, redogjorde för nuvarande och möjliga framtida behandlingsmetoder vid akut promyelocyt-leukemi, APL. Patienter med APL brukar traditionellt delas in i tre riskgrupper, låg-risk, intermediärrisk respektive hög-risk, men numera är behandlingen i praktiken densamma vid låg- och intermediärrisk-APL.

Enligt det senaste svenska vårdprogrammet (Regionala cancercentrum i samverkan 2019-04-29) rekommenderas arseniktrioxid, ATO, i kombination



Bred genomisk profilering - möjliggör precisionsmedicin¹

Läs mer på www.foundationmedicine.se

¹. Frampton GM et al. Nat Biotechnol 2013; 31: 1023–1031.

med all-trans-retinoic acid, ATRA/tretinoin, som första linjens behandling till patienter med APL av låg- och intermediärrisktyp. Vid högrisk-APL ges dessutom induktionsbehandling med idarubicin. Högrisk-patienter kan ibland även ges tillägg med den monoklonala antikroppen gemtuzumab-ozogamicin i syfte att motverka leukocytyt. Vid återfall strävar man efter att i den andra remissionen göra autolog eller allogen stamcellstransplantation.

Miguel Sanz konstaterade att introduktionen av ATRO och ATO under de senaste årtiondena har inneburit en revolution i behandlingen av APL, med mycket goda resultat även med kemoterapifri behandling. Han refererade en rad behandlingsstudier från senare år, bland annat en australiensisk²⁴, en engelsk²⁵ och en kinesisk²⁶. Sammanfattande slutsatser från dessa var att tillägg av ATO i induktions- och konsolideringsterapin vid APL minskar risken för återfall, att ATRA plus ATO är en minst lika lämplig kombination som ATRA plus idarubicin vid både lågrisk- och högrisk-APL, samt att arsenik i oral form (oral arsenic realgar-indigo naturalis formula, RIF) plus ATRA inte är sämre än ATO intravenöst plus ATRA vid icke högrisk-APL.

UPPDATERADE REKOMMENDATIONER

År 2009 publicerades en översiktsartikel²⁷ med behandlingsrekommendationer från en expertpanel utsedd av European LeukemiaNet. Dessa rekommendationer har nyligen uppdaterats²⁸ med inkludering av de senaste tio årens forskningsrön. Man konstaterar att ett flertal studier har gett nya viktiga kunskaper, framför allt när det gäller betydelsen av ATO i första linjens terapi och tillkomsten av nya genetiska riskfaktorer. Rekommendationerna innehåller uppdateringar om bland annat modern riskanpassad frontlinjesbehandling, livsräddande (salvage) terapi vid recidiverande/refraktär APL samt specifika råd för att identifiera och motverka de vanligaste komplikationerna som blödningar, QT-förlängning och andra ATRO- och ATO-relaterade biverkningar.

I de nya rekommendationerna diskuteras också vilka molekylära mätmetoder som bör användas för att bedöma

behandlingsrespons samt hur speciella situationer ska handläggas, exempelvis vid APL hos barn, gravida kvinnor och äldre patienter. Man konstaterar att de största utmaningarna som återstår när det gäller APL är den tidiga mortaliteten, som fortfarande förekommer före och under induktionsterapin, samt att ytterligare förbättra behandlingen för högrisk-patienter.

Miguel Sanz summerade att behandling med optimerade kombinationer av såväl ATRA plus ATO, ATRA plus kemoterapi samt ATRA plus kemoterapi plus ATO kan bota en stor andel av patienterna med APL. Han bedömde också att orala beredningsformer av arsenik är lovande alternativ till intravenöst ATO. De närmaste årens forskning bör fokuseras på kvarvarande problem för en liten del av högrisk-patienterna, exempelvis den tidiga mortaliteten hos de som är i mycket dålig kondition när behandlingen inleds, samt mortaliteten under induktionsterapin, som vanligen men inte alltid orsakas av blödningskomplikationer.



Fotnot: Det vetenskapliga programmet för Karolinska Hematology Seminar XVII utformades av professor Magnus Björkholm, och symposiet genomfördes med ekonomiskt stöd av Roche och Celgene.

REFERENSER:

1. Friedberg JW et al. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3368-75
2. Marcus R et al. *N Engl J Med* 2017; 377: 1331-44

3. Cheah CY et al. *Ann Oncol* 2016; 27: 778-87
4. Morschhauser F et al. *N Engl J Med* 2018 Sep 6; 379(10): 934-947
5. Kiladjian JJ et al. *Blood* 2008 Oct 15; 112(8): 3065-72
6. Passamonti F et al. *Lancet Oncol* 2017 Jan; 18(1): 88-99
7. Godfrey A et al. *Blood* 2017; 130, ASH abstract 319
8. Griffin J et al. *Blood* 2017; 130: 491
9. Verstovsek S et al. *Journal of Hematology & Oncology* 2017; 10: 156
10. Baerlocher GM et al. *Blood* 2012, 120(21): 179
11. Björkholm M et al. *Blood* 2019 Jul 25; 134(4): 407-410
12. Siegel SE et al. *Jama Oncology* 2018; 4(5):725-34
13. Bassan R et al. *Haematologica* October 2019; 104:2028-39
14. Jabbour E et al. *Lancet Haematol* 2018 Dec; 5(12): e618-e627
15. Della Porta MG et al. *Leukemia* 2015 Jul; 29(7): 1502-13
16. Haferlach T et al. *Leukemia* 2014 Feb; 28(2): 241-7
17. Malcovati L et al. *Blood* 2011 Dec 8; 118(24): 6239-46
18. Lagerlöf I et al. *Br J Haematology* 2019 Oct 14 doi: 10.1111/bjh 16232
19. Radford J et al. *N Engl J Med* 2015; 372: 1598-1607
20. Scott DW et al. *J Clin Oncol* 2012; 20; 31(6): 692-700
21. Johnson PWM et al. *Hematological Oncology* 2015 Jan; 33:100
22. Ansell SM et al. *N Engl J Med* 2016; 372(4): 311-9
23. Armand P et al. *J Clin Oncol* 2016, Nov 1; 34(31): 3733-3739
24. Iland HJ et al. *Lancet Haematol* 2015 Sep; 2(9): e357-66
25. Burnett AK et al. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1295-1305
26. Zhu HH et al. *Lancet Oncol* 2018; 19: 871-9
27. Sanz MA et al. *Blood* 2009 Feb 26; 113(9): 1875-91
28. Sanz MA et al. *Blood* 2019 April 11; 133(15): 1630-43

TEXT: ANDERS NYSTRAND,
LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT
FOTO: JAN TORBJÖRNSSON

