

Årets ASH bevakades återigen via nätet. Här rapporterar docent **Hans Hagberg**, överläkare vid Akademiska sjukhuset i Uppsala, fem nyheter som han valt ut som de viktigaste. Han lyfter också några notiser om arbeten som han anser bör uppmärksammas.

1 Polatuzumab-vedotin istället för vinkristin (pola-R-CHP) är bättre än standardbehandling (R-CHOP) hos patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (LBA1).

Polatuzumab-vedotin är en CD79b-antikropp som är försedd med cytostatika i form av vedotin. CD79b finns på B-celler. I den randomiserade studien, Polarix, randomiserades 879 patienter med obehandlat DLBCL mellan pola-R-CHP och standardbehandling (R-CHOP). Polatuzumab-vedotin har således ersatt vinkristin i R-CHOP. Sjukdomsfri överlevnad var 76,7 procent för pola-R-CHP jämfört med 70,2 procent för R-CHOP vilket innebär en 27-procentig minskning av antal recidiv (hazard ratio 0,73). Biverkningarna var likvärda inklusive perifer neuropati.

Perspektiv: För första gången sedan 2002, då rituximab visade förbättring, har en randomiserad studie visat att primärbehandlingen för DLBCL kan bli bättre. Vedotin är en tubulihämmare med samma verkningsmekanism som vinkristin så skillnaden är hur mikrotubulihämmaren når lymfomcellen, antingen på passivt eller via riktad antikropp. Troligen kommer denna studie snabbt att leda till förändrad rutinbehandling. Studien är accepterad för publikation i New England Journal of Medicine.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115304>

2 CAR-T 19 troligen bättre än standardbehandling för DLBCL med refraktär sjukdom alt. snabbt recidiv (<12 mån) efter primärbehandling (LBA6, GS2, abstr 91).

Tre randomiserade studier presenterades som jämförde CAR-T 19 mot etablerade behandlingen med platina-kombination + högdos (ABMT). CAR-T 19-produkterna var tisa-cel, axi-cel och liso-cel.





Ny kunskap och viktiga nyheter från ASH 2021

a. Belinda-studien (LBA6) – 322 pat, tisa-cel. Ingen skillnad i ”overall remission” efter 12 veckor 46 procent vs ”standard care ” 43 procent. Studien är accepterad i New England Journal of Medicine.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116596>

b. Zuma 7-studien (GS2) – 359 pat, axi-cel. Uppföljning

25 mån (medel) visade event-free survival (EFS) 41 procent för axi-cel jämfört med 16 procent för ”standard care”. Komplet remission (CR) 65 procent för axi-cel mot 32 procent för SOC. I denna studie medverkade Akademiska sjukhuset. Studien är accepterad i New England Journal of Medicine.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116133>

- c. Transform-studien (abstr 91) – 184 pat, liso-cel. Median PFS var 15 mån för liso-cel jämfört med 6 mån för ”standard care”. CR var 66 procent för liso-cel jämfört med 39 procent för ”standard care”.

Perspektiv: Effekten av CAR-T 19 för denna svårbehandlade lymfomgrupp förefaller vara överlägsen platinakombination + ABMT då 2 av 3 studier (b och c) visar tydlig förbättring. En hypotes att tisa-cel (a) inte visade någon skillnad angavs var att behandlingen mellan skörd och infusion så kallad ”bridging therapy” inte var optimal. I alla studier fanns det möjlighet till cross-over vilket gör att OS blir svårbedömt. Det blir intressant om dessa studier kommer att ändra rutinbehandlingen.

3 Bispecifika antikroppar blir allt mer lovande både för lymfom och myelom (abstr 127, 128, 129, 130, 896, 895, 2478 m.fl).

Bispecifika antikroppar, som oftast använder CD3 tillsammans med CD20 för lymfom och BMCA för myelom, utvecklas snabbt.

- Lymfom: epcoritamab, glofitamab, och mosunetuzumab har kommit längst. I fas II-studier ser man övertygande effekt för alla preparat i alla lymfomsubgrupper. Långtidseffekten är lättast att bedöma hos patienter med recidiverande aggressiva B-cellslymfom. I abstract 2478 där långtidsresultat av glofitamab presenterades uppnådde 40% CR. Remissionen kvarstod hos 73 procent efter 13,4 mån (median). Detta resultat är samma som rapporterades i tidiga studier för CAR-T 19 (Neelapu NEJM 2017) för denna patientgrupp. Bispecifika antikroppar förefaller också kunna kombineras med cytostatika och andra lymfombehandlingar t ex lenalidomid. Biverkningarna av bispecifika antikroppar är beskedliga och domineras av CRS i början av behandlingen men sällan grad 3. Allvarliga neurologiska biverkningar (ICAN) är mycket sällsynta.
- Myelom: teclistamab (896), elranatanab (895) och REGN 5458 (160) visar i fas 2-studier bra effekt för patienter sent i förloppet med måttliga biverkningar som liknar CD3/CD20. Studierna är ännu inte mogna för att kunna bedöma långtidseffekt.

Perspektiv: Bispecifika antikroppar för lymfom börjar nu användas i Sverige dels i studier (framförallt epcoritamab) men också som ”compassionate use” (framförallt glofitamab). Glofitamab har 2 armar CD20 förutom CD3, som förhoppningsvis gör den mer aktiv jämfört med övriga. Bispecifika antikroppar blir en konkurrent till CAR-T-celler om de nu påvisade effekterna blir bestående. Läkemedelshanteringen och biverkningsmönstret är till bispecifika antikroppars fördel.

4 Venetoklax befäster ställningen som del av primärbehandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

I den 926 patienter stora randomiserade CLL-13 studien (abstr 71), under ledning av den tyska KLL-gruppen, ingick 4 armar. Kontrollarmen var cytostatika i form av fludarabin/cyklofosfamid eller bendamustin. Flera sjukhus i Sverige medverkade. Minimal residual disease (MRD) var huvudvariabel.

	15 mån MRD
a. ”kontrollarm” = cytostatika	52 procent
b. obinutuzumab-venetoklax.	86,5 procent
c. obinutuzumab-ibrutinib-venetoklax	92 procent
d. rituximab-venetoklax	57 procent

Perspektiv: MRD efter 15 månader visade således att de 2 armarna som innehöll venetoklax hade bäst resultat. Värdet av ibrutinib som tillägg till obinutuzumab – venetoklax var minimalt. Obinutuzumab var klart bättre CD 20-antikropp jämfört med rituximab. Frågan är om obinutuzumab –venetoklax kommer att ersätta ibrutinib som primärbehandling. Att obinutuzumab var så mycket bättre än rituximab för KLL är intressant eftersom detta fynd inte är lika tydligt i andra lymfomundergrupper.

5 Tarmfloran (microbiota) har stor betydelse vid immunologisk behandling.

Intresset för tarmfloras kvalitet vid immunologisk behandling har ökat markant, bland annat efter artikeln i NEJM 2020 av Peled et al, som visade att resultatet av alogen benmärgstransplantation blev bättre om tarmfloran hade hög grad av variation. På ASH var det flera studier som bekräftade detta fynd. För lymfompatienter som fått bredspektrumantibiotika 4 veckor före CAR-T 19 minskade överlevnaden dramatiskt; 20% jämfört med 60% (abstr 253). Bredspektrumantibiotika definierades som piperacillin-tacocetam, imipenem-cilastin eller meropenem.

Perspektiv: Det är uppenbart att tarmfloran påverkar immunsystemet. Vi kan använda denna kunskap genom att försöka undvika bredspektrumantibiotika några månader före immunologisk behandling och bland annat överväga nyttan/risk med antibiotika-profylax. En annan strategi i framtiden är att ge tillskott av nyttiga bakterier.

ÖVRIGT

Hodgkin - primärbehandling i form av Pembrolizumab + AVD: Totalt 30 patienter fick 3 kurer pembrolizumab följt av 4-6 kurer doxorubicin, vinblastin, och dakarbazin (AVD). Efter 31 månader (median) levde alla utan återfall (abstr 231). I en lika stor studie (abstr 233) gavs pembrolizumab och AVD samtidigt. Recidivfrihet sågs hos 29/30 av patienterna efter ungefär lika lång uppföljning som i föregående studie.

Högdos mtz fungerar inte som profylax för CNS-recidiv hos patienter med DCLB: En retrospektiv studie omfattande 2300 DLBCL med riskfaktorer för CNS-recidiv (CNS-IPI 4-6) kunde inte visa någon effekt av högdos mtz-profylax, inte ens om högsta riskgruppen CNS-IPI 5/6 +

testikelengagemang studerades (abstr 181). Nordiska patienter ingick i denna studie. En metaanalys (n=11.507 pat) av de studier som genomförts kom till samma slutsats (abstr 1461).

Profylaktisk osteoporosbehandling med alendronat p.o vid lymfombehandling. En dansk studie (abstr. 456) randomiserade drygt 50 patienter, som fick R-COP eller R-CHOP, mellan alendronat och ingen profylax. Alendronatgruppen ökade bentätheten mätt i ländryggen (+0,2) medan kontrollgruppen minskade bentätheten (-0,2).

Cytostatika-fri primärbehandling för hårcellsleukemi: Obinutuzumab/Vemafuranib (BRAF-hämmare) gavs under totalt 4 mån gav 100 procent CR omfattande 30 pat (abstr 43).

DOAC bättre än LMWH för behandling av tromboembolism hos cancerpatienter. En meta-analys (abstr 668) omfattande 6 randomiserade studier med totalt 3 690 patienter med akut tromboembolism visade att DOAC var bättre än lågmolekylärt heparin att förhindra recidiv (5,3 procent jämfört med 8,3 procent) utan att öka antal terapi-relaterade blödningar.

FÖRKORTNINGAR

ABMT – autolog benmärgstransplantation, axi-cel – axicabtagene ciloeucel, cilta-cel – CR – complete remission, CRS – cytokin release syndrome; DLBCL- diffust storcelligt B-cellslymfom; ICAN – immune neurotoxicity, KLL – kronisk lymfatisk leukemi; liso-cel- lisicabtagene maraleucel; MRD – minimal residual disease; Mtx – methotrexate, tisa-cel –

HANS HAGBERG, DOCENT, ÖVERLÄKARE, ONKOLOG-KLINIKEN, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA, HANS. HAGBERG@AKADEMISKA.SE



Vill du hålla dig uppdaterad med Cancernyheter från OIS?

Varje vecka lägger vi samman de nyheter vi snappat upp i cancerområdet och sammanställer detta i ett enkelt nyhetsbrev. Detta för att du snabbt ska kunna hålla dig uppdaterad på vad som sker inom ditt eller angränsande områden. Du får på ett överskådligt sätt information om nya forskningsrön, avhandlingar, rapporter och läkemedelsnyheter mm. Vi har tillhandahållit denna tjänst i drygt tre år.

Om du också vill få tillgång till nyhetsbrevet skickar du oss ett mail med dina uppgifter: Namn, befattning, arbetsställe till redaktionen@pharma-industry.se så ordnar vi detta. Ett annat alternativ är att gå in på webbplatsen onkologiisverige.se och fylla i formuläret där. (Tjänsten är såklart gratis)

Vi ser fram emot att hålla dig uppdaterad!

Onkologi i sverige
den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

Onkologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg,
Tel 08 - 570 10 520, Fax 08 - 570 10 521, email redaktionen@pharma-industry.se, www.onkologiisverige.se