

Billigt läkemedel kan motverka



Ett vanligt och billigt läkemedel kan användas för att motverka behandlingsresistens vid akut myeloisk leukemi (AML), en av de vanligaste blodcancerformerna hos vuxna. Det visar en studie i möss och mänskliga blodceller vid Karolinska Institutet och SciLifeLab som publicerats i tidskriften *Journal of Internal Medicine*. Här beskriver forskarna **Martin Jädersten, Ingrid Lilienthal** och **Nikolas Herold** de nya rönen.

Akut myeloisk leukemi (AML) drabbar 350 människor i Sverige varje år med en varierande prognos beroende på ålder och genetisk riskgrupp. Med intensiv kemoterapi är två-

ser som kan hämma SAMHD1 och därmed öka den intracellulära exponeringen för ara-CTP i leukemicellerna. Vi hittade de icke-kompetitiva ribonukleotidreduktashämmarna gemcitabin och hy-

lägg valdes för att tidigt kunna identifiera dosberoende toxicitet. Vi monitorerade noggrant biverkningar av studiebehandlingen, mätte nivåerna av ara-CTP i cirkulerande AML-celler hos patient-

behandlingsresistent leukemi

årsöverlevnaden omkring 50 procent för patienter under 65 år och runt 25 procent för äldre patienter¹. Standardbehandlingen för AML består av två–fem cytostatikakurer innehållande cytarabin (ara-C) och daunorubicin. Trots flera försök att lägga till nya läkemedel till denna behandling har enbart FLT3-hämmare för *FLT3*-muterade AML samt gemtuzumab-ozogamicin för core-binding factor AML blivit godkända för primärbehandling av dessa subgrupper². Allogen stamcellstransplantation är en potentiellt botande behandling av intermediär- och högrisk-AML i komplett remission².

Högdos ara-C är en kritisk beståndsdel av AML-terapi^{2,3}. Ara-C är en deoxycytidinanalog som transporteras in i leukemicellerna och fosforyleras i tre steg till den aktiva metaboliten ara-CTP. Ara-CTP är ett substrat för DNA-polymeras och rubbar DNA-syntesen samt leder till DNA-skador som i sin tur triggar apoptos⁴. Nivåerna av ara-CTP i leukemicellerna är direkt kopplade till behandlingsutfall. Vi har tidigare visat att dNTP-trifosfohydrolaset SAMHD1 hydrolyserar ara-CTP och att dess proteineller mRNA-uttryck korrelerar negativt med överlevnaden av patienter som behandlades med ara-C-innehållande behandling^{5,6}. Vi genomförde därför en drogscreening för att identifiera substan-

droxyurea. Tillägg av hydroxyurea till ara-C ledde till ökade intracellulära nivåer av ara-CTP samt kraftigt ökad känslighet för ara-C i AML cellinjer, primära patientceller samt AML musmodeller^{7,8}. Hydroxyurea har använts i decennier som cytoareduktiv behandling av AML, vilket gör att den kliniska erfarenheten av detta preparat är stor.

TESTA EFFEKTIVITETEN

Baserat på fynden från våra prekliniska studier designade vi en nationell, multicentrisk klinisk behandlingsstudie för att testa säkerhet och effektivitet av tillägg av hydroxyurea till ara-C- och daunorubicinbaserad standardbehandling av nydiagnostiserade vuxna patienter med AML: Hydroxyurea-Enhanced Ara-C Treatment of Adult AML – HEAT-AML (EudraCT: 2018-004050-16). Hydroxyureadoseringen samt tidpunkten för när den skulle ges i relation till ara-C-infusioner baserades på vår prekliniska kunskap om relevanta koncentrationer för att uppnå SAMHD1-hämning samt på hydroxyureas farmakokinetik. De första tre patienterna erhöll 500 mg hydroxyurea per os en timme inför varje ara-C-infusion (det vill säga två gånger dagligen), de nästa tre patienterna alternerande 500 eller 1 000 mg och de sista tre patienterna 1 000 mg inför varje ara-C-infusion. Detta upp-

läggs valdes för att tidigt kunna identifiera dosberoende toxicitet. Vi monitorerade noggrant biverkningar av studiebehandlingen, mätte nivåerna av ara-CTP i cirkulerande AML-celler hos patient-

PATIENTER OCH SÄKERHETSDATA

Sammanlagt inkluderades nio patienter i HEAT-AML-studien mellan oktober 2020 och mars 2021 (Tabell 1). Alla AML-riskgrupper representerades med tre fall av lågrisk-, ett fall av intermediär-risk- och fem fall av högrisk-AML. *FLT3*-mutationer konstaterades hos fem patienter och alla dessa patienter erhöll midostaurin i enlighet med svenska behandlingsrekommendationer (det vill säga mellan kurer). Alla patienter erhöll åtminstone två kurer protokoll enligt. För patient 1106 dosreducerades ara-C till 80 procent under kur två på grund av hög ålder samt sepsis efter första kuren.

Inga icke-hematologiska grad 4-toxiciteter observerades. Den vanligaste grad 3-toxiciteten var neutropen feber (100 procent). Andra grad 3-infektioner var sepsis (n=2), kateterassocierade infektioner (n=3) och sårinfektion (n=1). Gastrointestinal toxicitet bestod av kolit (n=1), analsmärta (n=1) och blödning (n=1). Utöver det förekom de följande grad 3-biverkningar: ryggsmärta (n=1), näsblödning (n=1), obstruktiva and-

Patient	Karyotyp	Mutationer, fusioner	ELN risk-grupp	SAMHD1-positivet	CR kur 1 / 2	MRD efter kur 2, flödescytophoty / RT-qPCR / NGS	Allo HSCT	Tid till återfall (månader)	Total överlevnad (månader)
1101 Kvinna 26 år	47,XX,t(8;19)(p21;p10),+der(8)t(8;19)[14]/46, idem,-7[3]/48, idem,+21[2]/46,XX[1]	RUNX1	Hög	25-75%	Ja / Ja	0.02% / NA / RUNX1 8.9%	Ja	NA	20.5+
1102 Kvinna 27 år	46,XX[20]	NRAS, U2AF1	Intermediär	<25%	Ja / Ja	0.07% / NA / U2AF1 0.4%, NRAS <0.02%	Ja	NA	20.1+
1103 Man 26 år	46,XY[20]	FLT3-TKD, RUNX1, IKZF1	Hög	25-75%	Ja / Ja	0.09% / NA / RUNX1 0.74%, FLT3-TKD 0.049%	Ja	NA	19.2+
1104 Kvinna 26 år	46,XX,t(6;9)(p22;q34)[17]/46,XX[3]	DEK::NUP214	Hög	<25%	Ja / Ja	NA / <0.01% / NA	Ja	NA	18.6+
1105 Kvinna 48 år	46,XX[20]	NPM1, FLT3-TKD, IDH2, DNMT3A	Låg	>75%	Ja / Ja	NA / <0.001% / NA	No	NA	18.0+
1106 Man 76 år	46,XY[20]	RUNX1, BCORL1, BCOR, FLT3-TKD	Hög	25-75%	Nej* / Ja	0.004% / NA / RUNX1 10.5%, FLT3-TKD 0.004%	No	11.9	16.8+
1107 Man 52 år	46,XY[20]	NPM1, FLT3-ITD low ratio, IDH2	Låg	<25%	Ja / Ja	NA / 0.0017 / NA	No	NA†	16.7+
1108 Kvinna 61 år	45,X,-X[10]/46,XX[10]	RUNX1, SF3B1, CBL	Hög	<25%	Ja / Ja	NA‡ / NA / RUNX1 0.79%, CBL 0.77%	Ja	NA	16.0+
1109 Kvinna 61 år	46,XX t(5;6)(q31;q25)[6]/46,XX [16]	NPM1, FLT3-ITD low ratio, TET2	Låg§	<25%	Ja / Ja	NA / 0.017% / NA	Ja	NA	14.9+

* Blaster 5.5%; G-CSF-användning innan provtagning kan ha ökat den morfologiska blasträkningen

† Vid 9 månader ändrades MRD NPM1 från negativ till positiv (0.00024%), provomtag för kontroll utföll negativ. Innan svaret av kontrollprov kommit kram hade patienten satts på behandling med azacitidin-venetoclax (AZA-VEN) och erhöj 3 cykler.

‡ Patient 1108 hade ingen leukemi-associerad fenotyp för flödescytophotrisk utvärdering av MRD

§ Denna patient hade tidigare en myeloproliferativ neoplasia med osteoskleros och extramedullär hematopoies och kan därför även klassas som högrisk sekundär AML

Tabell 1. Patientkaraktäristika och behandlingsutfall.

ningsbesvär (n=1) och urinsträmma (n=1). Grad 1- och 2-toxiciteter var som förväntat för patienter under högentensiv kemoterapi.

Dessutom noggrant monitorerade vi kända ara-C-specifika biverkningar. Inga cerebellära eller andra CNS-biverkningar förekom. Två patienter som också fick midostaurin utvecklade grad 1/2 palmoplantar erytrodysestesi. Båda patienter behandlades framgångsrikt med lokala kortikosteroider och fortsatte behandlingen enligt protokoll. Endast grad 1 konjunktivit rapporterades.

Återhämtningen av blodvärdena hos patienterna var inte förlängd, med mediantid nio dagar för att nå neutrofila >1.0x10⁹/L och 22 dagar för trombocyter >50x10⁹/L.

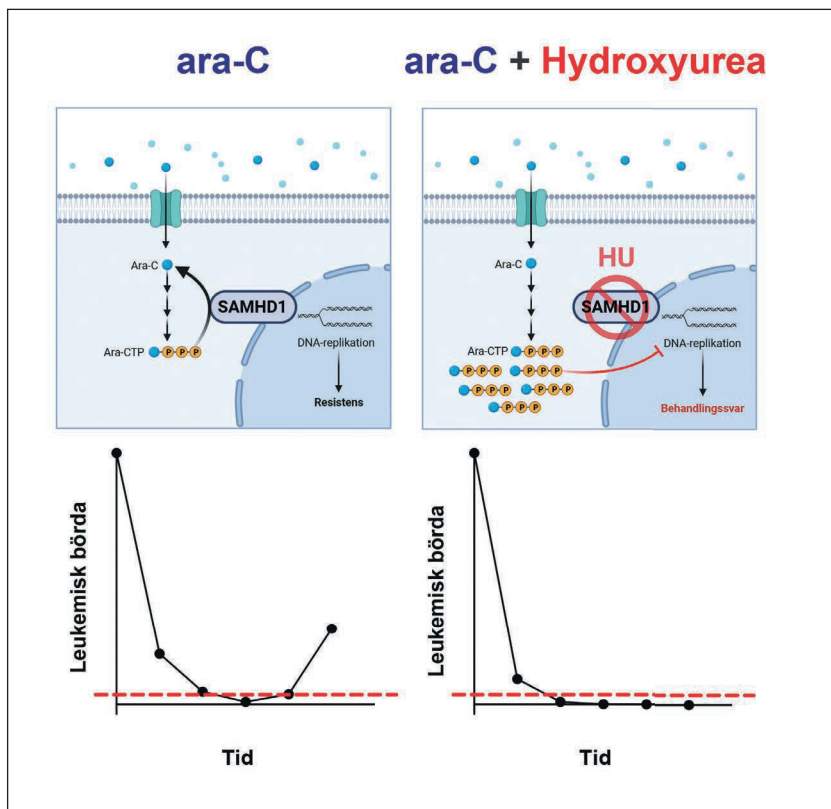
Ingen doslimiterande toxicitet observerades.

KOMPLETT REMISSION

Alla nio patienter uppnådde komplett remission (<5 procent leukemiska blaster i benmärgen) efter två kurer. För åtta patienter fanns det validerade flödescytophoty och/eller PCR-markörer för mo-

nitivering av measurable residual disease (MRD), och hos alla åtta patienter var MRD negativ efter två behandlingar (<0,1 procent).

Allogen stamcellstransplantation utfördes hos sex patienter antingen efter kur två (n=4) eller kur tre (n=2). Uppföljningstiden var i median 18 månader. En patient med högrisk-AML som enbart erhöj tre kurer och inte var i skick för konsoliderande allogen stamcellstransplantation fick återfall efter 11,9 månader. En behandling med azacitidin, venetoclax och gilteritinib ledde dock till



Figur 1.

Läkemedlet cytarabin (ara-C) når leukemiacellerna via blodet, transporteras in i cellen och aktiveras därefter till den aktiva metaboliten ara-CTP via trifosfilyering. Till vänster: Det aktiva enzymet SAMHD1 i leukemiacellerna minskar de intracellulära nivåerna av ara-CTP kraftfullt genom att hydrolysera trifosfatgruppen. Resultatet blir en lägre nivå av den aktiva metaboliten vilket försämrar behandlingseffekten och ökar risken för återfall, och den leukemiska bördan kan öka med tid, som visas i grafen. Till höger: Tillägg av hydroxyurea (HU) blockerar SAMHD1 vilket leder till en ökad nivå av ara-CTP och därmed förstärkt antileukemisk effekt och förbättrat behandlingssvar, vilket trycker ner den leukemiska bördan över tid.

NT-rådet rekommenderar¹

JEMPERLI

dostarlimab

En immunterapi för patienter med recidiverande eller avancerad endometrie cancer med dMMR/MSI-H²

Testa dMMR/MSI-H för att identifiera patienter som är lämpliga för behandling med JEMPERLI

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

JEMPERLI (dostarlimab), 10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 500mg. Rx, EF. ATC-kod: L01FF07, Monoklonala antikroppar och antikropps-läkemedelskonjugat. **Indikationer:** JEMPERLI är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller avancerad endometrie cancer med dMMR (deficient mismatch repair) eller hög mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) som har progredierat under eller efter tidigare platinainnehållande behandling. **Dosering:** Rekommenderad dos som monoterapi är 500 mg dostarlimab var 3:e vecka i 4 cykler följt av 1 000 mg var 6:e vecka i alla efterföljande cykler. Behandlingen bör fortsätta tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppstår. Behandling med JEMPERLI ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling. **Varningar och försiktighet:** Immunrelaterade biverkningar. Immunrelaterade biverkningar, som kan vara allvarliga eller dödliga, kan förekomma hos patienter som behandlas

med antikroppar som blockerar programmerat celledödsprotein-1/programmerad dödligand 1 (PD-1/PD-L1), inklusive dostarlimab. **Immunrelaterade biverkningar** kan förekomma i alla organ eller vävnader och uppträder vanligen under behandling med PD-1/PD-L1-blockerande antikroppar, men symtomen kan också visa sig efter avslutad behandling. **Infusionsrelaterade reaktioner** Dostarlimab kan orsaka infusionsrelaterade reaktioner som kan vara allvarliga (se avsnitt Biverkningar). Vid allvarliga (grad 3) eller livshotande (grad 4) infusionsrelaterade reaktioner ska infusionen avbrytas och behandlingen sättas ut permanent. För fullständig förskrivarinformation och pris, se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén 2022-06-08. GSK AB, Box 516, 169 29 Solna, telefon: 08-638 93 00, se.gsk.com. Om du vill rapportera en biverkning på något av våra läkemedel eller vacciner så kan du kontakta oss på följande sätt: Webformulär: se.gsk.com/biverkning. Telefon: 08-638 93 00 (be om att bli kopplad till Biverkningsenheten).

dMMR=deficient mismatch repair; MSI-H=hög mikrosatellitinstabilitet.

Referenser: 1. NT-rådets rekommendation för PD-(L)1-hämmare. Janusinfo. 2. JEMPERLI (dostarlimab). Produktresumé.



Varumärken ägs av eller licensieras till GSK-koncernen.
©2022 GSK eller dess licensgivare.
PM-SE-DST-ADVT-220001, 202208

GSK, Box 516, 169 29 Solna. 08-638 93 00, se.gsk.com

Jemperli
(dostarlimab) Injection 500 mg

en andra komplett remission hos denna patient.

För att kunna jämföra ara-CTP-nivåer i cirkulerande AML-blastar efter ara-C-infusion med eller utan tillägg av hydroxyurea ströks antingen den första eller andra hydroxyureadosen. Efter avslutad ara-C-infusion togs perifera blodprover och ara-CTP-nivåer mättes med hjälp av tandemmasspektrometri. Tillägg av 1 000 mg hydroxyurea ökade den ara-CTP-halten i median till 150% ($P=0,04$). *Ex vivo*-testning av leukemiska benmärgsceller från diagnos visade att den känsligheten för ara-C ökade i median med en faktor av 2,1 ($P=0,0047$). Effekten av hydroxyurea på ara-CTP på cellnivå illustreras i Figur 1.

DISKUSSION – LOVANDE RESULTAT

Målet med HEAT-AML-studien var att undersöka om den prekliniska observationen att hydroxyurea ökar nivåerna av aktiv ara-C i cellerna genom att hämma SAMHD1 kunde överföras till kliniken, som ett sätt att potentiella standardbehandlingen av AML. De inkluderade patienter var representativa för den generella AML-populationen, om något var det en högre andel med högrisk AML. Att förstärka den antileukemiska effekten av ara-C med hjälp av hydroxyurea skulle kunna innebära en ökning av biverkningarna. Dock observerades varken en ökad förekomst av hematologisk toxicitet eller ara-C-specifika biverkningar. Detta kan åtminstone delvis förklaras av att de flesta hematopoetiska prekursorer uttrycker låga nivåer av SAMHD1^{6,9}.

Den uppnådda behandlingseffektiviteten som vi visar i studien är mycket lovande, även om slutsatserna måste dras med försiktighet med tanke på det be-

gränsande antalet patienter. Alla patienter uppnådde komplett remission, och åtta av åtta patienter var MRD-negativa, inklusive högriskpatienter där MRD-negativitet endast uppnås hos omkring 60 procent med standardbehandling utan hydroxyurea-tillägg¹⁰. Samtidigt kunde vi visa med mätningar av patientceller att hydroxyurea kan öka ara-CTP-nivåer *in vivo* samt öka känsligheten för ara-C *ex vivo*. Vi är därför hoppfulla att den goda behandlingseffekten kan verifieras i den pågående fas-2-delen av studien där ytterligare 60 patienter kommer att inkluderas. Våra långsiktiga förhoppningar är att tillägg av hydroxyurea kan bli del av den framtida standardbehandlingen av AML och att det leder till att fler patienter kan botas.

REFERENSER

1. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009;113(18):4179-4187.
2. DiNardo CD, Wei AH. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. *Blood*. 2020;135(2):85-96.
3. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med*. 1994;331(14):896-903.
4. Tsesmetzis N, Paulin CBJ, Rudd SG, Herold N. Nucleobase and Nucleoside Analogues: Resistance and Re-Sensitisation at the Level of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Metabolism. *Cancers*. 2018;10(7):240.

5. Herold N, Rudd SG, Ljungblad L, et al. Targeting SAMHD1 with the Vpx protein to improve cytarabine therapy for hematological malignancies. *Nat Med*. 2017;23(2):256-263.

6. Rassidakis GZ, Herold N, Myrberg IH, et al. Low-level expression of SAMHD1 in acute myeloid leukemia (AML) blasts correlates with improved outcome upon consolidation chemotherapy with high-dose cytarabine-based regimens. *Blood Cancer J*. 2018;8(11):98.

7. Rudd SG, Tsesmetzis N, Sanjiv K, et al. Ribonucleotide reductase inhibitors suppress SAMHD1 ara-CTPase activity enhancing cytarabine efficacy. *EMBO Mol Med*. 2020;12(3):e10419.

8. Herold N. Pharmacological strategies to overcome treatment resistance in acute myeloid leukemia: increasing leukemic drug exposure by targeting the resistance factor SAMHD1 and the toxicity factor Top2β. *Expert Opin Drug Discov*. 2021;16(1):7-11.

9. Jädersten M, Lilienthal I, Tsesmetzis N, et al. Targeting SAMHD1 with hydroxyurea in first-line cytarabine-based therapy of newly diagnosed acute myeloid leukaemia: Results from the HEAT-AML trial. *J Intern Med*. 2022.

10. Juliusson G, Hagberg O, Lazarevic VL, et al. Improved survival of men 50 to 75 years old with acute myeloid leukemia over a 20-year period. *Blood*. 2019;134(18):1558-1561.

MARTIN JÄDERSTEN, SEKTIONEN FÖR HEMATOLOGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHuset, CENTRUM FÖR HEMATOLOGI OCH REGENERATIV MEDICIN, INSTITUTIONEN FÖR MEDICIN, KAROLINSKA INSTITUTET, MARTIN.JADERSTEN@KI.SE



INGRID LILIENTHAL, AVDELNING FÖR BARNONKOLOGI, KVINNORS OCH BARNNS HÄLSA, KAROLINSKA INSTITUTET, INGRID.LILIENTHAL@KI.SE



NIKOLAS HEROLD, AVDELNING FÖR BARNONKOLOGI, KVINNORS OCH BARNNS HÄLSA, KAROLINSKA INSTITUTET, SEKTIONEN FÖR PEDIATRISK ONKOLOGI, ASTRID LINDGREN'S BARNSJUKHUS, NIKOLAS.HEROLD@KI.SE

