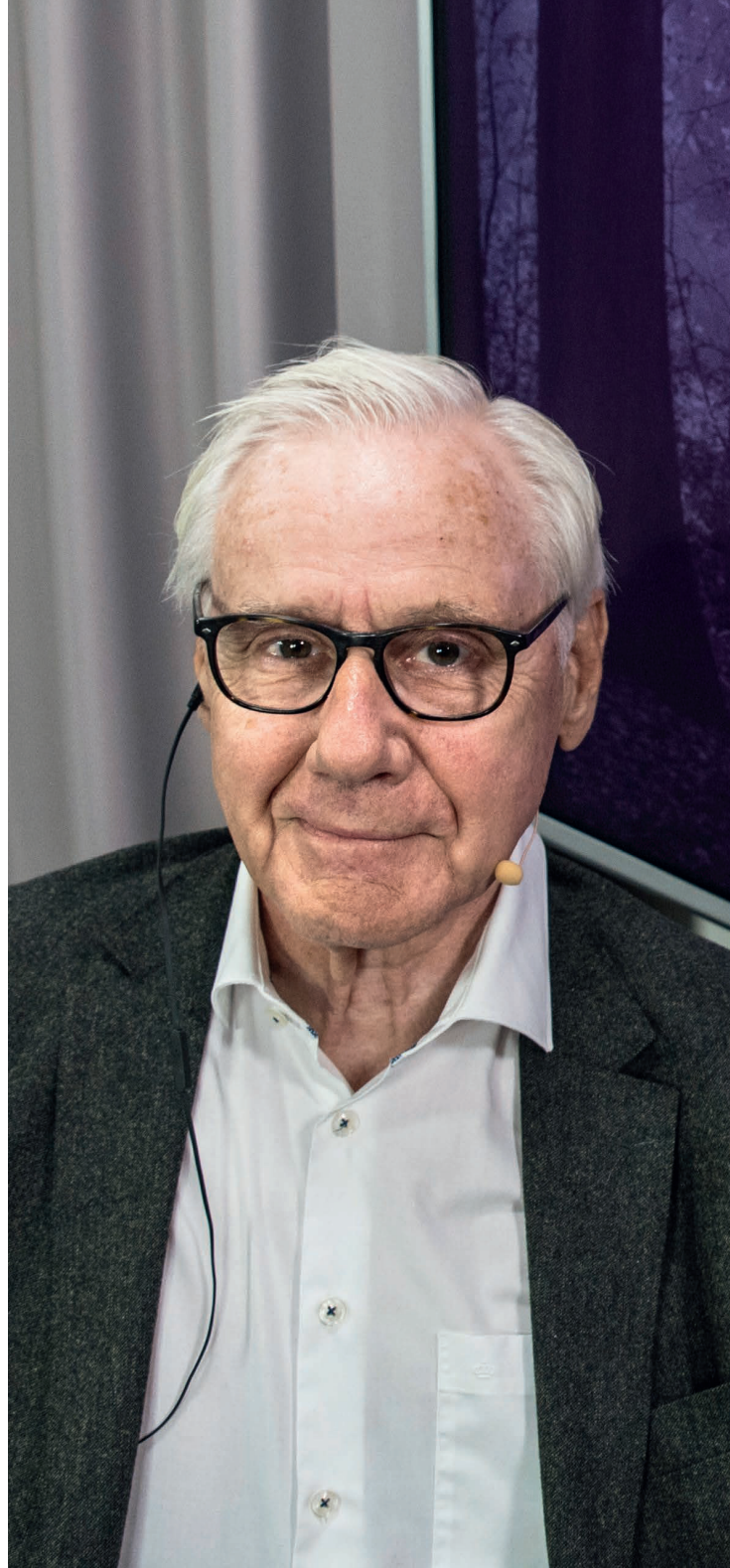


Den 7–8 september var det dags för den tjugonde upplagan av Karolinska Hematology Seminar, som för tredje året i rad hölls som ett webinar. I likhet med tidigare år präglades programmet av högklassiga föreläsningar med internationella experter inom hematologi, under traditionsenlig ledning av Magnus Björkholm, professor i medicin vid Karolinska Institutet.

Utvecklingen inom hematologi går fortsatt fort och i år fick åhörarna lyssna på uppdateringar om akut lymfatisk leukemi (ALL), komplementmedierade anemier, myeloproliferativa sjukdomar (MPN) samt indolenta och aggressiva lymfom. Vidare gavs en statusuppdatering om framsteg inom T-cellsengagerande behandlingar såsom CAR-T-cellsbehandling och bispecifika T-cellsengagerande antikroppar (BiTEs). Som traditionen bjuder hölls också en special topic-föreläsning om något för hematologer intressant, men icke-hematologiskt, ämne. I år om en investerares perspektiv på medicinsk forskning.



Karolinska Hematology Seminar 2022 – **hoppfullt om många nya**

Först ut var professor Josep-Maria Ribera, verksam vid Universitat Autònoma de Barcelona. Professor Ribera leder verksamheten för stamcellstransplantation i Barcelona och är en stor auktoritet inom ALL, som hans föreläsning handlade om. Redan idag delas ALL in i subtyper beroende på ursprungscell och molekylära karakteristika. I takt med ökad kunskap kring genetiska avvikelser har det blivit

tydligt att indelningen av ALL är än mer granulär och troligen består av ett ännu större antal olika subtyper.¹ Likaså är det enligt Ribera otvetydigt att antal, typ och förekomst av vissa enskilda mutationer är kopplade till prognos. Ribera tror således att genetisk kartläggning kommer att få ännu större betydelse för riskindelning och behandlingsval framöver. Den bästa prognostiska markören vid ALL förblir dock förekomst



Karolinska Hematology Seminar XX

Magnus Björkholm, professor i medicin vid Karolinska Institutet, höll som vanligt en fast hand över det alltid lika uppskattade Karolinska Hematology Seminar som i år arrangerades för tjugonde gången.

behandlingsalternativ

av minimal residual disease (MRD). Kvarvarande MRD efter induktion är associerat med sämre överlevnad och longitudinella mätningar av MRD kan identifiera återfall och behandlingssvikt.^{2,3} Ribera lyfte dock ett varningens finger angående klonal evolution vid mätning av MRD. Det innebär att sjukdomen utvecklas under behandlingens gång och att sjukdomsdrivande mutation skiftar, med risk att den MRD-mar-

kör som mäts inte längre är den subklon som driver sjukdomen. Ribera påminde även åhörarna om den ofta bortglömda intratumorala heterogeniteten – att sjukdomen redan från början är polyklonal.

Vad gäller behandling betonade Ribera att deltagande i kliniska studier är det allra bästa vid ALL. Med tanke på att behandlingsscheman för ALL är väldigt komplexa menade



Ribera också att en viktig faktor för bäst behandlingsresultat är att den regim en institution är mest van vid används. En stor del av föreläsningen ägnades sedan åt att gå igenom arsenalen av nya läkemedel mot ALL per subtyp. Liksom vid många andra hematologiska sjukdomar står immunterapi här i centrum. Ribera började dock med att betona att den äldsta varianten av immunterapi, allogen stamcellstransplantation, kvarstår som en viktig del av behandlingen för patienter med högrisk genetik vid diagnos samt patienter som är MRD-positiva efter induktion.⁴

FÖRBÄTTRAD ÖVERLEVNAD

En subtyp av ALL där behandlingsalternativen förbättrats markant det senaste decenniet är Philadelphia-positiv (Ph+)

ALL. Denna subtyp av ALL har traditionellt varit associerad med dålig prognos men tack vare utveckling av tyrosinkinas-hämmare (TKI), direkt riktade mot Philadelphia-kromosomen, har överlevnaden tydligt förbättrats.⁵ Ribera tror att framtiden för behandling av Ph+ ALL kommer att bestå av mer lågintensiv cytostatika i kombination med tredje generationens TKI, exempelvis ponatinib (Iclusig).^{6,7} I en fas II-studie som utvärderat Hyper-CVAD i kombination med ponatinib och underhållsbehandling med ponatinib sågs till exempel lovande resultat med en händelsefri överlevnad på 70 procent efter tre år.⁶ Vidare finns data som talar för att Ph+ ALL kan komma att kunna behandlas helt utan cytostatika. Bland annat har en fas II-studie med 63 patienter visat att kombinationsbehandling med den CD20/CD3-bispecifika, T-cellsen-



För tredje året i rad arrangerades seminariet som ett webinar, något som kräver digital och teknisk kompetens. Här ska just professor Marie Scully från University College Hospital i London presenteras för åhörarna.

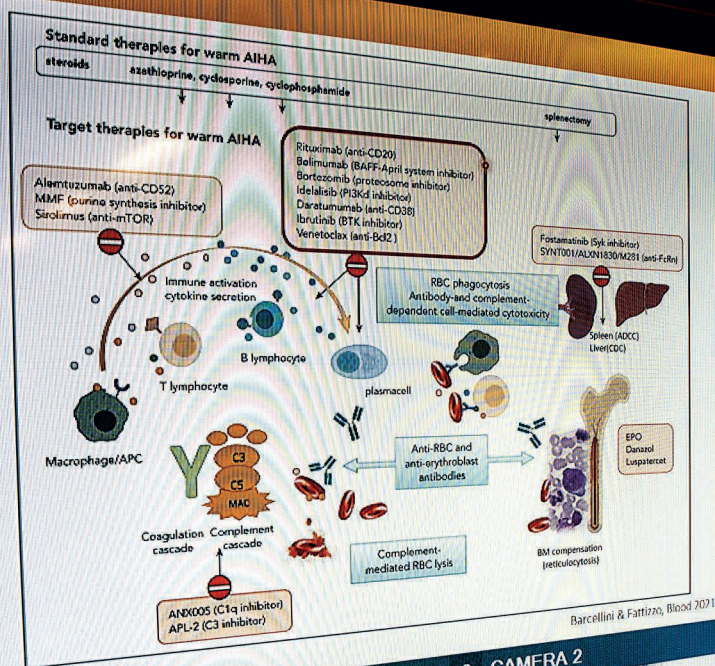
gagerande antikroppen blinatumomab (Blincyto) och dasatinib (Sprycel) gav en hög andel molekyllära remissioner med en lovande total överlevnad om 95 procent efter 18 månader.⁸ Om dessa resultat kvarstår är detta relativt skonsamma behandlingsalternativ ett som kommer vara särskilt användbart för äldre och/eller sköra patienter, enligt Ribera. Även subtypen T-ALL är associerad med sämre prognos. Här väntar vi fortfarande på revolutionerande framsteg i behandlingen. Ribera betonade istället vikten av postkonsolidering för att undvika återfall hos patienter med T-ALL med behandlingssvar på konventionell cytostatikabehandling.

För den största undergruppen av ALL, B-ALL, har flera nya behandlingsalternativ riktade mot ytantigen på B-cellen tillkommit under det senaste decenniet. Hit hör exempelvis ovan nämnda blinatumomab (Blincyto) och det CD22-riktade antikropps-konjugatet inotuzumab ozogamicin (Besponsa). Enligt Ribera kan blinatumomab få en plats redan i primärbehandling för patienter som inte är MRD-negativa efter induktionsbehandling.^{9,10} Exempelvis har en studie nyligen visat att 89 procent av patienter som var MRD-positiva konverterade till MRD-negativitet med hjälp av blinatumomab-tillägg.¹¹ Bägge preparat har även visat lovande resultat vid återfall och refraktär sjukdom. Exempelvis medförde inotuzumab ozogamin en komplett remissionsfrekvens om 73,8 procent jämfört med 30,9 procent med standardbehandling för patienter med refraktär sjukdom eller återfall i fas III-studien INO-VATE.¹² Även CAR-T-cellsbehandlingen tisagenlecleucel (Kymriah) är godkänd för behandling av återfall hos ALL-patienter upp till 25 år. Bäst resultat av CAR-T-cellsbehandling ses, enligt Ribera, hos patienter med relativt låg kvarvarande tumörbörda. Det är därför i vissa fall viktigt med förbehandling innan CAR-T-celler ges. Här påminde Ribera om viss försiktighet med att förbehandla med inotuzumab ozogamin då det ger ökad risk för sinusoidalt obstruktionsyndrom vid efterföljande allogen stamcellstransplantation. Avslutningsvis slog Ribera fast att individanpassad behandling utifrån genetiska karakteristika och MRD-status kommer att bli ännu viktigare framöver.

VÄLBEHÖVLIG GENOMGÅNG

Professor Marie Scully från University College Hospital i London bjöd på en uppdatering om komplementmedierade anemier i den andra föreläsningen för dagen. Till denna sjukdomsgrupp hör ovanliga sjukdomar som paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH) och atypisk hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS), men även vanligare tillstånd såsom autoimmun hemolytisk anemia (AIHA). Föreläsningen började med en välbehövlig genomgång av komplementsystemet och dess synergier. Scully påminde åhörarna om hur essentiellt komplementsystemet är för aktivering av immunförsvaret. Vidare redogjorde hon för komplementsystemets fysiologiska betydelse vid exempelvis trauma, brännskada och sepsis samt för aktivering av koagulationssystemet. Överaktivering av något av dessa system leder dock snabbt till organskada. Vid komplementmedierade anemier är den vanliga regleringen av komplementsystemet satt ur spel, antingen till följd av autoimmunitet eller skada på någon del i det regulatoriska systemet.

PNH orsakas exempelvis av mutation i genen PIGA, vilket leder till att komplementinhibitorerna CD55 och CD59 inte uttrycks på cellytan. Det skapar en oreglerad aktivering av komplementsystemet som i sin tur leder till en kroniskt pågående intravaskulär hemolys. Utöver anemin i sig orsakar hemolysen även stora mängder fritt hemoglobin i blodbanan vilket är skadligt för njurarna samt leder till dysreglering av glatt muskulatur via utarmning av kväveoxid. Detta ger upphov till, för PNH typiska, symtom såsom magont, svårigheter att svälja samt högt blodtryck. Likaså leder komplementaktivering till överaktivering av koagulationssystemet och en svårbehandlad trombosrisk. Symtombördan vid PNH är så

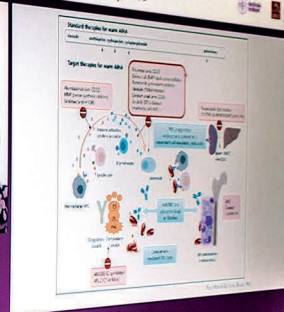


Output

Complement-mediated anemias: an update



Marie Scully
Department of Haematology,
University College Hospital,
London, UK



3 CAMERA 3

4 REMOTE 1

7 REMOTE 4

2 CAMERA 2

6 REMOTE 3

1 CAMERA 1

Professor Marie Scully, som uppdaterade åhörarna om komplementmedierade anemier, bjöd också på en välbehövlig genomgång av komplementsystemet och dess synergier.

ledes uttalad och under lång tid har det saknats bra behandlingsalternativ. För snart 15 år sedan kom dock eculizumab (Soliris), en komplement(C5)-inhibitor som länge var ett av de dyraste läkemedlen på marknaden. I den första randomiserade studien med eculizumab blev 50 procent av de 87 inkluderade patienterna transfusionsfria och en signifikant förbättrad livskvalitet kunde påvisas.¹³ Scully redogjorde för hur eculizumab har revolutionerat livet för patienter med svår PNH-sjukdom. På grund av den höga kostnaden är dock eculizumab fortfarande bara tillgängligt för patienter med högst sjukdomsbörda. Ytterligare ett tillskott till behandlingsarsenal är ravulizumab (Ultomiris). Ravulizumab är en mer långverkande C5-inhibitor som har visat sig vara lika effektiv som eculizumab trots administration var åttonde vecka istället för varannan som för eculizumab.¹⁴

Vid autoimmun hemolys varierar behandlingen beroende på om det rör sig om en varm (delvis komplementmedierad) eller kall (helt komplementmedierad) hemolys. Vid de varma har behandlingar såsom kortison och rituximab (Mabthera) oftast god effekt. Kalla autoimmuna hemolys har dock varit mer svårbehandlade. Här har komplementinhibitorer såsom eculizumab visat sig ha viss effekt i en fas II-studie.¹⁵ Bara de

7/13 med höga titrar av antikropp svarade dock på behandlingen, varför denna regim enligt Scully nog bara kommer bli aktuell i vissa utvalda, särskilt ömmande fall. Även patienter med varm autoimmun hemolys har ibland ett otillräckligt svar på behandling. Här menar professor Scully att ännu fler B-cells hämmande läkemedel kan vara effektiva, och nämnde bland annat två myelompreparat, daratumumab (Darzalex) och bortezomib (Velcade).¹⁶

Scully avslutade sitt föredrag med en genomgång av ett stort antal komplementinhibitorer som är under utveckling. Scully lyfte särskilt faktor B-inhibitorn iptacopan som lovande. I en första fas I-studie medförde behandling med iptacopan normaliserat hemoglobin hos 8/10 patienter med PNH, utan några biverkningar.¹⁷ När kommer vi att få tillgång till denna nya arsenal av potentiellt väldigt effektiva och till synes skonsamma behandlingar? Det frågade professor Scully sig själv i slutet av sin föreläsning. En fråga hon saknade svar på då många av de nya preparaten är väldigt dyra, och antalet patienter med sjukdomen få.

Dagens nästa föreläsning handlade om de betydligt vanligare myeloproliferativa neoplasmerna (MPN). Här ingår primär myelofibros (PMF), polycytemia vera (PV) och essentiell trombocytemi (ET). Föredraget hölls av Alessandro Vannucchi, professor i hematologi vid Florens Universitet. Han valde att fokusera på fyra olika "hot topics" inom MPN. Det första var de två nya klassifikationer som nyligen publicerats för MPN, en författad av WHO¹⁸ och den andra av ICC (International consensus classification).¹⁹ De förändringar Vannucchi valde att lyfta var att nya, mer sensitiva metoder nu rekommenderas för att identifiera sjukdomsdrivande mutationer såsom JAK2. Vidare nämns ett större antal mutationer av vikt för prognos, såsom *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *IDH1*, *IDH2* och *U2AF1* i den nya klassifikationen. Samtliga är nu inkluderade i de mest moderna riskmodellerna och associerade med högrisk sjukdom.^{18,19} Ännu råder ingen konsensus kring hur extensiv NGS-panel som bör utföras vid MPN men även *TP53*, *NRAS*, *KRAS* och *RUNX1* rekommenderas då de också har visat sig inverka på både överlevnad och behandlingsresistens.¹⁹

Nästa "hot topic" rörde PMF och den, enligt Vannucchi, ändlösa diskussionen kring huruvida JAK2-inhibitorn ruxolitinib (Jakavi) förbättrar överlevnad eller inte vid PMF. Att ruxolitinib leder till minskad mjältstorlek och symtomlindring hos majoriteten av patienter med PMF är väletablerat.^{20,21} Exakt hur, och om, ruxolitinib också förbättrar överlevnad är dock inte fastställt, men tänkbara mekanismer är ökad albuminnivå och färre konstitutionella symtom. Vannucchi betonade att prognostiska index för att prediktera vilka som kommer att svara på behandling med ruxolitinib behöver utvecklas för att optimera dess användande. Vidare nämnde han ett antal nya läkemedel under utveckling mot PMF. Exempelvis har telomerasinhibitorn imetelstat visat lovande resultat med >50 procent minskad symtombörda hos drygt 30 procent av patienter med PMF som inte svarat på annan behandling.²² Likaså medförde BCL2-inhibitorn navitoclax i kombination med ruxolitinib minskad mjältstorlek hos 40 procent och minskad symtombörda hos 30 procent av patienter med PMF som sviktat på behandling med ruxolitinib enbart.²³

Det tredje aktuella ämnet inom MPN som Vannucchi valde att ta upp gällde behandling av patienter med PV som klassas som lågrisk. Att även denna grupp har en tydligt förhöjd risk för trombos jämfört med bakgrundsbefolkningen är välkänt och behandling med trombyl är standard sedan länge. Däremot är cytoreduktiv behandling inte rekommenderad för denna grupp. För att utröna om sådan kan minska risken för trombos hos patienter med lågrisk PV randomiserade en studie patienter med lågrisk PV till standardbehandling med venesection och trombyl eller standardbehandling plus tillägg av pegylerat interferon. Tillägg av interferon gav en större andel behandlingssvar, 84 procent jämfört med 60 procent hos de som fick standardbehandling.²⁴ Ytterligare en fas III-studie jämförde pegylerat interferon med hydroxyurea (Hydrea) och visade att pegylerat interferon förbättrade blodvärden i större utsträckning men att hydroxyurea var lika effektivt för att minska risken för trombos.²⁵ Sammantaget ansåg Vannucchi att det vetenskapliga bevisläget är för tunt för att stödja insättandet av cytoreduktiv behandling för patienter med lågrisk sjukdom. Indikation för cytoreduktiv behandling vid lågrisk

PV kvarstår alltså i dagsläget, fortsatt endast vid intolerans till venesection, symptomatisk splenomegali eller persisterande leukocytos.²⁶

Vannucchi avslutade sin föreläsning med en kort uppdatering om ET. Till skillnad från vid PV är det här tydligt att lågrisk patienter inte gagnas av behandling utöver trombyl. Detta bekräftades i en nyligen genomförd studie som inte visade någon skillnad i antal arteriella eller venösa tromboser med tillägg av cytoreduktiv behandling.²⁷ Något som däremot kan komma att bli aktuellt är behandling med dubbeldos trombyl. Här pågår den randomiserade ARES-studien som Vannucchi hoppas kommer att kunna besvara denna fråga.

ATT INVESTERA I LÄKEMEDELSUTVECKLING

Första dagen på Karolinska Hematology Seminar avslutades med årets special topic-föreläsning. I år hölls denna av Björn Odlander, KI alumni och tidigare doktorand hos Nobelprismvinnaren Bengt Samuelsson. Han har sedermera grundat investmentbolaget HealthCap som till dags dato har investerat i totalt 126 företag inom life science och lotsat 31 nya läkemedel samt 75 medicintekniska produkter till marknaden. Enligt Odlander står små företag för utvecklingen av 73 procent av alla läkemedel som tar sig till sena utvecklingsstadier. Att stödja och/eller hjälpa till att starta upp företag för läkemedelsutveckling är således av stor vikt för att få ut nya läkemedel på marknaden. Hur ska då forskare som har en potentiell läkemedelssubstans på gång locka till sig investerare? Enligt Odlander är en viktig faktor för att de ska välja att investera att det finns en känd underliggande verkningsmekanism för preparatet. Likaså fokuserar HealthCap på att utveckla behandlingar mot tillstånd för vilka det finns ett stort behov av nya behandlingsalternativ. Möjlighet att göra skillnad är således en viktig variabel vid beslut att investera eller inte. Vidare investerar HealthCap gärna i tidig utvecklingsfas för att kunna ge strategiskt stöd från start. Avslutningsvis diskuterade Odlander och auditoriet vikten av samverkan mellan industri och akademi för att på bästa sätt kunna utveckla nya läkemedel till behövande patienter nu och fortsättningsvis.

Temat för andra dagen var lymfatiskt och dagens första föreläsning gav en uppdatering om det senaste inom follikulära lymfom (FL). Föredraget hölls av professor Stefano Luminari vid universitetet i Modena och Reggio Emilia. Liksom flera tidigare talare började Luminari med att gå igenom de nyligen uppdaterade klassifikationerna. Den största förändringen i WHO-klassifikationen är att gradskalan tagits bort och att FL grad 3b istället klassas som follikulärt B-cellslymfom (FLBCL).²⁸ Förvirrande nog har motsvarande förändring inte gjorts i den andra internationella klassifikationen, ICC.²⁹ Denna diskrepans harmonierar enligt Luminari i alla fall med den biologiska och kliniska heterogenitet som ses inom FL. Han betonade att kliniken för patienter med FL kan variera från helt symptomfri och icke-behandlingskrävande under lång tid till snabbt växande, symptomatisk sjukdom som kräver många linjers behandling. Luminari menade därför att det är viktigt att redan utifrån stadium och prognostiska faktorer vid diagnos fundera på behandlingssekvensering för patienter som bedöms ha hög risk för snabbt återfall och behov av ny behandling. Luminari påminde om att målet är att maximera

tid till progression, men samtidigt minska risken för sena biverkningar.

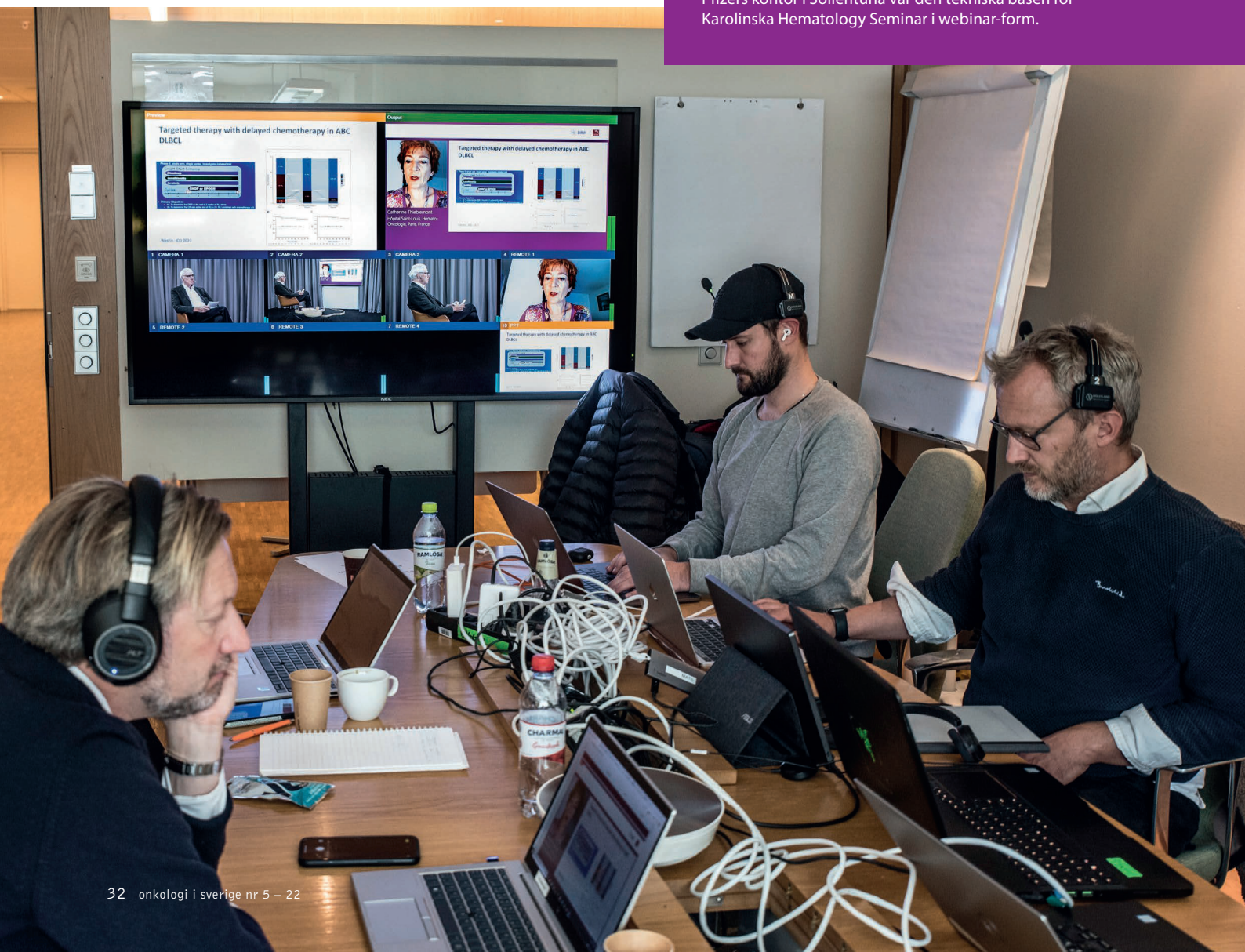
Vid återfall eller dåligt behandlingssvar finns vid FL ingen enskild fastställd standardbehandling. Behandlingsval baseras på tid till återfall, tidigare given behandling, stadium och kliniska karakteristika hos patienten. Luminari betonade också vikten av ny biopsi för att utesluta transformation, fram för allt vid snabba återfall. Patienter som tidigare behandlats med cytostatika och som har behandlingskrävande återfall inom två år genomgår idag ofta autolog stamcellstransplantation (ASCT), om patienten är i tillräckligt gott fysiskt skick. Enligt en nyligen genomförd italiensk fas III-studie med 141 patienter, som hittills endast presenterats i posterform, randomiserades patienter med återfall till antingen ASCT + underhållsbehandling eller till radioimmunterapi + underhållsbehandling. Studien avslutades i förtid på grund av svårigheter att inkludera, men faktumet att man här inte såg någon skillnad mellan behandlingsalternativen gör att Luminari menar att ASCT inte nödvändigtvis är obligat i denna situation. I dagens läge där det finns många nya behandlingsalternativ rekommenderade Luminari endast ASCT till dem som inte svarar alls på första linjens behandling eller har mycket snabba återfall. Han fortsatte sedan med en genomgång av arsena-

len av nya behandlingar. Liksom för många andra hematologiska diagnoser är immunterapi stort vid FL. Kombinationen rituximab (Mabthera) och lenalidomid (Revlimid) (R2) har exempelvis visat förlängd progressionsfri överlevnad i både MAGNIFY och AUGMENT-studierna och utgör således ett bra cytostatikafritt alternativ enligt Luminari.³⁰

GES SOM KOMBINATIONSBEHANDLING

Vidare är en rad BiTEs mot ytproteinet CD20(CD20/CD3) under utveckling och utvärdering i flera fas I-II-studier för patienter med FL som har återfall eller dåligt behandlingssvar. Exempelvis har studier med BiTEs:en epcoritamab och glofitamab visat att de leder till komplett remission hos 50 procent respektive 70 procent av patienterna.³¹ Liksom vid andra T-cellsengagerande behandlingar finns här en risk för cytokinfrisättningssyndrom (CRS). Cirka 60 procent av patienterna som behandlas med BiTEs har uppvisat någon grad av CRS, men endast någon enstaka procent har drabbats av CRS grad 3 eller högre varför Luminari bedömer tolerabiliteten som god.³¹ Luminari tror att BiTEs i framtiden kommer att ges som kombinationsbehandling tillsammans med exempelvis

Pfizers kontor i Sollentuna var den tekniska basen för Karolinska Hematology Seminar i webinar-form.





Professor Catherine Thieblemont, verksam vid Hôpital Saint-Louis i Paris och expert på aggressiva lymfom, betonade att kunskapen kring biologisk och klinisk heterogenitet ökat även vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL). Nya genetiska klassifikationer har visat att antalet subtyper är betydligt fler än vad som tidigare beskrivits, och de skiljer sig åt både avseende prognos och svar på behandling.

lenalidomid eller PI3K- eller BTK-inhibitorer. Även CAR-T-cellsbehandling har visat lovande resultat vid FL. I fas II-studien ZUMA-5 där patienter med återfall av eller refraktärt FL behandlades med axicabtagene ciloleucel (Yescarta) ledde behandlingen till komplett remission hos 74 procent av patienterna.³² ELARA-studien som utvärderade CAR-T-cellsbehandlingen tisagenlecleucel (Kymriah) visade liknande resultat med en andel kompletta remissioner om 69 procent (fowler-21).³³

Många nya behandlingsalternativ finns således och en utmaning i framtiden kommer att vara att välja rätt behandling till rätt patient vid rätt tidpunkt. För detta behövs bättre prognostiska markörer enligt Luminari. Här kommer troligen förekomst av genetiska mutationer att spela en stor roll. Luminari nämnde även cell-fritt tumör-DNA som ett potentiellt användbart mått på tumörbörda och markör för behandlings-svar och/eller återfall i framtiden. Som ett led i att försöka individanpassa behandling nämnde Luminari även ett flertal studier som pågår eller är i planeringsstadiet för att utvärdera om behandlingsintensitet kan justeras beroende på behandlingssvar enligt PET vid interimsutvärdering. Luminari avslutade sin föreläsning med att återigen betona den stora kliniska variationen hos patienter med FL. Cirka 20–30 procent av patienter med FL behöver aldrig någon behandling medan 10–20 procent av patienterna har ett aggressivt förlopp och hög risk för tidig död. Att individanpassad behandling kommer bli allt viktigare vid FL är således tydligt.

Passande nog fortsatte dagen med en föreläsning av Ralf Bargou, professor vid Universitetssjukhuset i Würzburg och

verksam vid Comprehensive Cancer Center i Mainfranken. Som en av pionjärerna bakom en av de första bispecifika antikropparna, blinatumomab, har han en gedigen bakgrund i ämnet. Föreläsningen började med en historisk genomgång av den riktade immunterapin, som startade i samband med utvecklingen av rituximab. Sedan dess har det gått fort och antalet tillgängliga terapier är idag stort. Bargou redogjorde för för- och nackdelar med BiTES respektive CAR-T-celler och nämnde bland annat att BiTES på grund av sin korta halveringstid behöver upprepas/ges kontinuerlig för att upprätthålla T-cellsengagemanget över tid. Samtidigt är den omedelbara tillgängligheten en stor fördel, i jämförelse med CAR-T-celler som ju har en inte oansenlig produktionstid. Biverkningsmässigt menade Bargou att bägge behandlingsalternativen är relativt likvärdiga.

Liksom flera föregående talare nämnde Bargou ett antal aktuella användningsområden för T-cellsengagerande behandlingar. De flesta har hittills utvecklats mot B-celler då ytprotein såsom CD19, CD20 och CD22 på B-celler har varit lättillgängliga. Alternativ för myeloida och plasmacellsjukdomar är dock på väg. Bargou nämnde exempelvis BCMA/CD3-BiTEn teclistamab (Tecvayli) som nu är godkänd för behandling av patienter med myelom som fått minst tre klas-sers behandling tidigare.³⁴ I den fas I-II-studie, som utgjorde

grund för godkännandet, ledde teclistamab till komplett remission hos 46 procent av en grupp mycket tungt behandlade myelompatienter.³⁴ En anti-CD33 CAR-T-cellsbehandling för AML är också under utveckling och har i en liten fas I-studie, som hittills endast presenterats i abstractform, visat enstaka behandlingssvar och likvärdig tolerabilitet som andra CAR-T-celler.³⁵

VAD SKA AVGÖRA VAD SOM VÄLJS?

Hur ska vi då välja när och vilken T-cellsengagerande behandling vi ska ge, frågade auditoriet. Bargou menade att patientens mående och tid till behov av behandlingsstart avgör idag. Om behandling inte kan vänta uppgav Bargou att BiTEs "off the shelf" är ett utmärkt alternativ, medan CAR-T-celler möjligen kan ge ett mer långvarigt behandlingssvar hos patienter som klarar av produktionsväntan.

Avslutande talare på årets Karolinska Hematology Seminar var Professor Catherine Thieblemont, verksam vid Hôpital Saint-Louis i Paris och expert på aggressiva lymfom. Även vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) har kunskapen kring biologisk och klinisk heterogeneitet ökat. Nya genetiska klassifikationer har visat att antalet subtyper är betydligt fler än tidigare beskrivet och att de skiljer sig åt både avseende prognos och svar på behandling.³⁶ Thieblemont menade att detta förhoppningsvis kommer möjliggöra bättre, mer individualiserad behandling framöver. I takt med denna utveckling kommer dock prognostiska index och val av behandling att behöva uppdateras. Thieblemont lyfte exempelvis det PET-radiologiska måttet TMTV (total metabol tumörvolym) som en potentiellt användbar prognostisk markör. I en studie Thieblemont själv genomfört visade högt TMTV-värde i kombination med performance status-värde ≥ 2 bättre prognostisk precision än riskstratifieringen enligt det klassiska internationella prognostiska indexet (IPI).³⁷

Många är de preparat som de senaste decennierna har utvärderats som tillägg till standardbehandling med R-CHOP vid DLBCL. Hittills har dock inget visats ge en överlevnads-vinst. Thieblemont menade dock att detta förhoppningsvis kan ändras i takt med ökad möjlighet till individuell tumörkaraktärisering för att underlätta val av rätt behandling till rätt patient. Thieblemont redogjorde för ett antal olika preparat som för närvarande utvärderas i kombination med R-CHOP eller dylika cytostatikakombinationer som första linjens behandling vid DLBCL. Till dessa hör de bispecifika antikropparna epcoritamab och mosunetuzumab, den nya generationens BTKi acalabrutinib (Calquence) och den cytolytiska CD19-antikroppen tafasitamab (Monjuvi). Likaså har tillägg av CD79-antikroppen polatuzumab vedotin (Polarix) i utbyte mot oncovin i R-CHOP (Pola-R-CHP) visat förbättrad progressionsfri överlevnad men däremot ingen skillnad i total överlevnad.³⁸ Även CAR-T-celler har utvärderats som första linjens behandling i ZUMA12-studien med lovande behandlingssvar om 85 procent.³⁹ Thieblemont betonade dock att uppföljningstiden hittills är för kort för att fullständig kunna utvärdera vinsten av denna modalitet i första linjen. Thieblemont fastslog likväl att det är tydligt att R-CHOP ensamt är otillräckligt för patienter med högrisk DLBCL och förespråkade då exempelvis tillägg av polatuzumab vedotin



Magnus Björkholm – och seminariedeltagarna – kunde glädjas åt att det gemensamma temat för samtliga föreläsningar i år var ett tydligt fokus på det stora antal nya behandlingsalternativ som utvärderas, eller redan finns tillgängliga, för behandling av hematologiska sjukdomar. En spännande tid väntar!

alternativt deltagande i någon av ovanstående studier med tillägg av potentiellt effektiva preparat.

Förhoppningsvis kommer optimerad behandling i första linjen i framtiden att förhindra återfall i större utsträckning än idag. Att en andel om upp till 40 procent återfaller i sin sjukdom är dock en fortsatt stor klinisk utmaning. Även här blir dock behandlingsalternativen både fler och bättre enligt Thieblemont. På förra årets ASH presenterades tre randomiserade studier som jämförde CAR-T-cellsbehandling med ASCT vid första återfall av DLBCL. Studierna är svåra att jämföra sinsemellan då olika CAR-T-produkter och inklusionskriterier användes. Två av studierna visade en större andel patienter med behandlingssvar med CAR-T-cellsbehandling än ASCT vilket gör att Thieblemont menade att

detta är en lovande behandling i denna situation.⁴⁰⁻⁴² En annan positiv aspekt av CAR-T-cellsbehandling är den relativt goda toleransen och att det är en behandling som, till skillnad från ASCT, således kan ges även till äldre och sköra patienter. Thieblemont betonade dock att längre uppföljningstid krävs för att tillförlitligt kunna uttala sig om överlevnadsvinst. Utöver CAR-T-cellsbehandling är ett antal olika T-cellsengagerande bispecifika antikroppar under utveckling och utvärdering som behandling för återfall av DLBCL. Thieblemont framhävde att en stor fördel med BiTEs är att de kan kombineras med cytostatika. Även här pågår ett stort antal kliniska studier och behandlingsalternativen för patienter med DLBCL kommer således med all sannolikhet snart att bli fler.

Ett gemensamt tema för samtliga föreläsningar på årets Karolinska Hematology Seminar var fokus på det stora antal nya behandlingsalternativ som utvärderas eller redan finns tillgängliga för behandling av hematologiska sjukdomar. En spännande tid väntar således inom hematologin framöver. Det ska bli mycket intressant att höra vad som tillkommit till nästa års upplaga av Karolinska Hematology Seminar.

Fotnot:

Det vetenskapliga programmet för Karolinska Hematology Seminar 2022 utformades av professor Magnus Björkholm, och genomfördes med stöd av Celgene/Bristol Myers Squibb, Pfizer och Roche.

REFERENSER

1. Brady SW, Roberts KG, Gu Z, et al: The genomic landscape of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*, 2022
2. Gökbuget N, Dombret H, Giebel S, et al: Minimal residual disease level predicts outcome in adults with Ph-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 24:337-348, 2019
3. Short NJ, Jabbour E, Albitar M, et al: Recommendations for the assessment and management of measurable residual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia: A consensus of North American experts. *Am J Hematol* 94:257-265, 2019
4. Giebel S, Marks DI, Boissel N, et al: Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 54:798-809, 2019
5. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al: Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 125:3711-9, 2015
6. Jabbour E, Short NJ, Ravandi F, et al: Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a single-centre, phase 2 study. *Lancet Haematol* 5:e618-e627, 2018
7. Ribera JM, García-Calduch O, Ribera J, et al: Ponatinib, Chemotherapy, and Transplant in Adults with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood Adv*, 2022
8. Foà R, Bassan R, Vitale A, et al: Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med* 383:1613-1623, 2020
9. Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, et al: Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 131:1522-1531, 2018
10. Gökbuget N, Zugmaier G, Dombret H, et al: Curative outcomes following blinatumomab in adults with minimal residual disease B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 61:2665-2673, 2020
11. Cabannes-Hamy A, Brissot E, Leguay T, et al: High tumor burden before blinatumomab has a negative impact on the outcome of adult patients with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. A real-world study by the GRAALL. *Haematologica* 107:2072-2080, 2022
12. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al: Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. *Cancer* 125:2474-2487, 2019
13. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al: The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 355:1233-43, 2006
14. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et al: Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood* 133:530-539, 2019
15. Röth A, Bommer M, Hüttmann A, et al: Eculizumab in cold agglutinin disease (DECADE): an open-label, prospective, bicentric, non-randomized phase 2 trial. *Blood Adv* 2:2543-2549, 2018
16. Barcellini W, Fattizzo B: How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 137:1283-1294, 2021
17. Jang JH, Wong L, Ko BS, et al: Iptacopan monotherapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a 2-cohort open-label proof-of-concept study. *Blood Adv* 6:4450-4460, 2022
18. Khoury JD, Solary E, Abela O, et al: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 36:1703-1719, 2022
19. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al: International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia: Integrating Morphological, Clinical, and Genomic Data. *Blood*, 2022
20. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al: Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia* 30:1701-7, 2016

21. Guglielmelli P, Ghirardi A, Carobbio A, et al: Impact of ruxolitinib on survival of patients with myelofibrosis in the real world: update of the ERNEST Study. *Blood Adv* 6:373-375, 2022
22. Mascarenhas J, Komrokji RS, Palandri F, et al: Randomized, Single-Blind, Multicenter Phase II Study of Two Doses of Imetelstat in Relapsed or Refractory Myelofibrosis. *J Clin Oncol* 39:2881-2892, 2021
23. Harrison CN, Garcia JS, Somervaille TCP, et al: Addition of Navitoclax to Ongoing Ruxolitinib Therapy for Patients With Myelofibrosis With Progression or Suboptimal Response: Phase II Safety and Efficacy. *J Clin Oncol* 40:1671-1680, 2022
24. Barbui T, Vannucchi AM, De Stefano V, et al: Ropeginterferon alfa-2b versus phlebotomy in low-risk patients with polycythaemia vera (Low-PV study): a multicentre, randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol* 8:e175-e184, 2021
25. Mascarenhas J, Kosiorek HE, Prchal JT, et al: A randomized phase 3 trial of interferon- α vs hydroxyurea in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood* 139:2931-2941, 2022
26. Marchetti M, Vannucchi AM, Griesshammer M, et al: Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. *Lancet Haematol* 9:e301-e311, 2022
27. Godfrey AL, Campbell PJ, MacLean C, et al: Hydroxycarbamide Plus Aspirin Versus Aspirin Alone in Patients With Essential Thrombocythemia Age 40 to 59 Years Without High-Risk Features. *J Clin Oncol* 36:3361-3369, 2018
28. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36:1720-1748, 2022
29. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al: The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*, 2022
30. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al: AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* 37:1188-1199, 2019
31. Hutchings M, Mous R, Clausen MR, et al: Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. *Lancet* 398:1157-1169, 2021
32. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al: Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 23:91-103, 2022
33. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al: Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 28:325-332, 2022
34. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al: Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 387:495-505, 2022
35. Kenderian SS, Ruella M, Shestova O, et al: CD33-specific chimeric antigen receptor T cells exhibit potent preclinical activity against human acute myeloid leukemia. *Leukemia* 29:1637-47, 2015
36. Wright GW, Huang DW, Phelan JD, et al: A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. *Cancer Cell* 37:551-568.e14, 2020
37. Thieblemont C, Chartier L, Duhrsen U, et al: A tumor volume and performance status model to predict outcome prior to treatment in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv*, 2022
38. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al: Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 386:351-363, 2022
39. Neelapu SS, Dickinson M, Munoz J, et al: Axicabtagene ciloleucel as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: the phase 2 ZUMA-12 trial. *Nat Med* 28:735-742, 2022
40. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al: Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 386:640-654, 2022
41. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, et al: Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 386:629-639, 2022
42. Kamdar M, Solomon SR, Arnason JE, et al: Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel), a CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy, Versus Standard of Care (SOC) with Salvage Chemotherapy (CT) Followed By Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) As Second-Line (2L) Treatment in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL): Results from the Randomized Phase 3 Transform Study. *Blood* 138:91-91, 2021

TOVE WÄSTERLID, ST-LÄKARE, HEMATOLOGKLINIKEN VID KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET OCH POST-DOC PÅ ENHETEN FÖR KLINISK EPIDEMIOLOGI VID KAROLINSKA INSTITUTET, TOVE.WASTERLID@KI.SE



FOTO: BOSSE JOHANSSON