





*Intressanta nyheter
presenterades på populära
lymfomkonferensen i*
Lugano



Så var det äntligen dags för lymfomkonferens i Lugano igen. Den bland lymfomintresserade mycket populära konferensen anordnas endast vartannat år och då 2021 års upplaga var helt virtuell till följd av covidpandemin var det nu fyra år sedan sist.

Att årets konferens sålde slut och att Lugano och dess omgivande byar under en knapp vecka kryllade av hematologer, onkologer, patologer och andra lymfomintresserade var således inte oväntat. Det virtuella deltagandet var enligt arrangörerna också rekordstort.

Som vanligt bjöd Lugano på en svårslagen konferensmiljö med magnifika vyer över Lugano-sjön, 27-gradig värme och möjlighet till svalkande bad under lunchpauserna. I och med att konferensen uteslutande handlar om lymfom var antalet spännande lymfomnyheter stort. Ett urval presenteras här.

Ett område där flera viktiga behandlingsstudier presenterades var Hodgkins lymfom (HL). Ett av de mest omtalade och lovande resultaten på konferensen presenterades på late-breaking abstract-sessionen. I fas III-studien HD21 undersökte den tyska Hodgkingruppen behandling med en omarbetad variant av cytostatikakombinationen eskalerad BEACOPP (escBEACOPP). Här ersätts bleomycin, procarbazine, vincristine och prednisolon av brentuximab vedotin (BV), dacarbazine och dexametason till den nya akronymen BrECADD. Patienter med avancerade stadier av Hodgkins lymfom randomiserades i studien till antingen BrECADD eller escBEACOPP.

Studien visade att BrECADD gav en mycket lovande progressionsfri överlevnad (PFS) om 95 procent efter tre år. BrECADD var non-inferior till escBEACOPP och framför allt var BrECADD mindre toxisk. Det är således troligt att standardbehandlingen kommer att skifta för patienter med avancerade stadier av Hodgkins lymfom. Fler Hodgkinstu-

dier väckte intresse. På plenary-sessionen presenterades till exempel lovande data med tillägg av PD1-hämmaren nivolumab (N) till den sedan länge använda cytostatikakombinationen AVD i SWOG-gruppens S1826-studie. I den randomiserade fas III-studien lottades totalt 976 patienter med HL stadium III-IV till antingen N-AVD eller, den i USA nya standardbehandlingen, BV-AVD. Behandling med N-AVD resulterade i ett års PFS om 94 procent jämfört med 86 procent för patienter som behandlades med BV-AVD. I gruppen som behandlats med N-AVD var andelen med hematologisk toxicitet något högre medan neuropati som väntat var vanligare i BV-AVD-gruppen. N-AVD utgör således ett lovande behandlingsalternativ för patienter med avancerat HL som inte bedöms tåla högintensiv behandling med escBEACOPP (eller BrECADD, framöver). De amerikanska författarna menade dock att N-AVD bör utgöra standardbehandlingen för alla Hodgkinpatienter med avancerad sjukdom oavsett ålder. Troligen kommer den

svenska vårdprogramgruppen inte hålla med om detta, särskilt med tanke på att PFS efter tre år med BrECADD i HD21-studien var minst likvärdig med PFS efter ett år i S1826-studien. Oavsett står det klart att behandlingsalternativen för patienter med HL blir allt fler och bättre.

KAN AVVARA STRÅLBEHANDLING

Andra efterlängtade data som presenterades under konferensen kom från den randomiserade IELSG37-studien som undersökt om vi kan avvara konsoliderande strålbehandling för patienter med primärt mediastinalt B-cellslymfom (PMBL) som är PET-negativa efter cytostatika. Professor Davies, som lett studien, visade i princip identisk PFS för patienter som var PET-negativa med/utan efterföljande strålbehandling varför vi med gott samvete kan avvara konsoliderande strålbehandling på dessa patienter. En brännande och ännu mer intressant fråga som studien dock inte kunde besvara var huruvida PET-positiva patienter verkligen behöver konsoliderande strålbehandling. Det är idag

välkänt att patienter med PMBL ofta har kvarvarande PET-upptag i tumör, trots att de är i remission och att det inte nödvändigtvis indikerar kvarvarande sjukdom. Detta gäller särskilt om upptaget inte är mer än Deauville score 4. Att en stor andel av patienter med PMBL är PET-positiva efter avslutad cytotostatikabehandling visade även denna studie, där hela 60 procent av patienterna fortfarande hade upptag som översteg leverns i slutet av behandlingen och därmed inte kunde randomiseras i den aktuella studien. Detta gav förstås studien problem med sin statistiska styrka, men är också en tydlig indikator på att kvarvarande PET-upptag inte nödvändigtvis betyder kvarvarande sjukdom vid PMBL. Studien var inte heller designad för att undersöka skillnad i effekt mellan olika cytotostatikaregimer. Av de som tilläts och användes i studien (DA-EPOCH-R, R-CHOP-14, R-CHOP-21, R-CHOEP, R-VACOP-B) var det dock en som stack ut som sämre och som professor Davies därför avråder från att använda som cytotostatikaregim för patienter med PMBL, R-CHOP-21.

På temat ovanliga lymfomtyper fortsatte samma session med en presentation av den första randomiserade studien för behandling av Burkitt lymfom någonsin. Med cirka 15 patienter diagnostiserade per år i Sverige är Burkitt lymfom en ovanlig sjukdom och att genomföra en randomiserad studie på en så liten patientpopulation visade sig förstås vara svårt. Studien, som ämnade jämföra de två cytotostatikaregimerna CODOX-M/IVAC (som sällan används i Sverige) med DA-EPOCH-R (som i Sverige framför allt ges till äldre/mer sköra patienter med Burkitt lymfom som ändå bedöms tåla cytotatika) fick avslutas i förtid på grund av långsam inklusionstakt. Istället för det tänkta antalet patienter om 300 stängde studien redan när 89 patienter inkluderats. Studien hade således otillräcklig statistisk styrka för att påvisa eventuella skillnader mellan regimerna. PFS och OS var dock likvärdiga. Författarna menade därför att DA-EPOCH-R utgör ett potentiellt behandlingsalternativ vid Burkitt lymfom, framför allt vid avsaknad av CNS-engagemang. Med tanke på att Burkitt lymfom har stor benägenhet till CNS-engagemang rekommenderas dock oavsett

tilllägg av intratekalt metotrexat. En internationell arbetsgrupp för Burkitt lymfom har nu initierats för att möjliggöra tillräckligt stora studier framöver.

CAR-T OCH BISPECIFIKA ANTIKROPPAR

Två av de mest dominerande ämnena på programmet under årets Luganokonferens var CAR T-celler och bispecifika antikroppar. Att båda dessa modaliteter kommer att bli en viktig del i behandlingsarsenalen för troligen alla lymfomtyper blir allt tydligare. Alltifrån fas III-data på några av de etablerade preparaten till prekliniska studier av helt nya konstrukt presenterades. På CAR T-cellsfronten presenterades bland annat uppdaterade resultat från fas III-studierna ZUMA-7 och TRANSFORM. I bägge studier randomiserades patienter med aggressiva lymfom som var refraktära eller relapserade (RR) inom tolv månader till axi-cel (ZUMA-7) respektive liso-cel (TRANSFORM) vs standard of care (SOC), det vill säga platinum-baserad salvagebehandling följt av autolog stamcellstransplantation (ASCT).

I TRANSFORM kunde patienter i standardarmen få CAR T vid otillräckligt svar på cytotatika. Både ZUMA-7 och TRANSFORM har tidigare visat förbättrad händelsefri överlevnad i CAR T-armen. Nu presenterades uppdaterade data som visade att CAR T-cellsbehandling i andra linjen även medför förbättrad total överlevnad. I ZUMA-7 var överlevnaden vid två år 54.6 procent jämfört med 46 procent för SOC-armen trots att en andel patienter fått CAR T utanför studie efter progress. För TRANSFORM-studien redovisades bara medianöverlevnad. För patienter med relapserad sjukdom som fått liso-cel har medianöverlevnaden ännu inte nåtts medan den var 29.5 månader för patienter med primärt refraktär sjukdom som fått liso-cel. I jämförelse var motsvarande medianöverlevnad 17.9 respektive 20.9 månader för patienter som behandlats enligt SOC. Det återstår att se hur dessa resultat kommer att påverka klinisk praxis i Sverige där axi-cel för närvarande har indikation i tredje linjen medan liso-cel hittills inte är godkänt på någon indikation.

Annat nytt på CAR T-cellsfronten var CAR T-cellsbehandling vid lymfom i CNS. Patienter med CNS-engagemang

exkluderades från de första CAR T-cellsstudierna på grund av rädsla för neurologisk toxicitet varför data på CAR T-cellsbehandling för denna patientgrupp hittills saknats. Den franska lymfomgruppen presenterade nu data från deras register vari 25 patienter med relapserade primära CNS-lymfom behandlats med CAR T-celler. Nio hade behandlats med axi-cel och resterande med tisa-cel. Nästintill samtliga (96 procent) erhöll bridging och andelen patienter med komplett remission var 60 procent. Tydligt var att det gick bättre för patienter som var i minst partiell remission innan infusion av CAR T-celler och allra bäst gick det för patienter som var i komplett remission vid infusion. I det aktuella materialet var CAR T-cellsbehandlingen tolerabel även om andelen patienter med ICANS grad 3-4 var högre (24 procent) än vid systemiska lymfom. Det spekulerades dock kring om det verkligen stod för sann ICANS eller om det snarare skulle kunna vara symptom sekundära till CNS-lymfomet/behandlingseffekten i sig.

LOVANDE DATA PRESENTERADES

Vidare presenterades ett flertal nya CAR T-konstrukt. Bland annat resultat från en av de första fas I-studierna på allogena CAR T-celler, ALLO-501A. Ingen grad 3-4 CRS, neurotoxicitet eller GvHD sågs i någon dosgrupp. Bland patienter i dosgruppen som till slut valdes ut till kommande fas II-studie var andelen patienter som uppnådde komplett remission 58 procent, varav 42 procent med kvarstående behandlingssvar. Lovande data således. För patienter med Hodgkins lymfom kommer behandling med CAR T-celler förhoppningsvis också bli möjligt i framtiden. Exempelvis presenterades en EBV-specifik anti-CD30 allogen CAR T som hittills givits till 16 patienter med RR Hodgkin i en fas I-studie. Behandlingen var tolerabel och 6/13 patienter som fick dosnivå 2-4 gick i komplett remission.

Vad gäller bispecifika antikroppar presenterades uppdaterade data från fas II-studien med CD3/CD20-antikroppen epcoritamab + R-CHOP för högriskpatienter med aggressiva B-cellslymfom. Kombinationen är tolerabel och behandlingseffekten god men det återstår att se exakt hur mycket tilllägg av ep-



coritamab adderar till dagens standardbehandling i den pågående fas III-studien. För RR aggressiva lymfom visades också data på att en kombination av CD3/CD20 antikroppen glofitamab + polatuzumab vedotin + en dos obinutuzumab ledde till komplett remission hos 56 procent av patienter över tid. Det är en högre andel än i de uppdaterade data som presenterades från fas II-studien med endast glofitamab där andelen kompletta remissioner var 38 procent. Studierna är dock svåra att jämföra på grund av skillnader i patientpopulationerna. Även uppdaterade data från fas II-studien med epcoritamab som singelbehandling för RR aggressiva lymfom som fått minst två tidigare linjers behandling visade att 39,5 procent av alla patienter uppnådde komplett remission. Många av de stora namnen inom bispecifika antikroppar propagerade således för att framtiden här troligen består av kombinationsbehandlingar.

För patienter med indolenta lymfom presenterades också nya data med bispecifika antikroppar. För patienter med RR FL som fått minst två tidigare behandlingar visade studier med både CD3/CD20-antikroppen odronexamab (ges kontinuerligt tills progress) och CD3/CD20-antikroppen mosunetuzumab (avslutas efter cykel 8 om respons, annars upp till 17 cykler) kvarstående effekt. Även vid indolenta lymfom verkar det dock som att kombinationsbehandlingar med bispecifika antikroppar troligen kommer att vara framtiden. Lovande data på epcoritamab i kombination med R2 (rituximab + lenalidomid) för patienter med RR FL med högriskkriterier presenterades till exempel. Epcoritamab gavs i två år och andelen patienter i studien som uppnådde komplett remission var 87 procent. Behandlingsresponsen kom tämligen fort, efter i medel 1,4 månader varför det diskuterades huruvida en behandlingstid om två år verkligen är nödvändig.

Utöver ovan nämnda bispecifika antikroppar presenterades ett otal nya preparat och flera spännande kombinationer som vi troligen kommer att få höra mer om framöver. Sammantaget kan konstateras att det återstår att se vilken behandlingstid, administrationsätt och eventuell kombination med bispecifika antikroppar som visar sig vara mest effektiv.

CIRKULERANDE TUMÖR-DNA HETT ÄMNE

Ett annat hett ämne under konferensen var cirkulerande tumör-DNA (ctDNA), som utsöndras i blodet från tumörceller. Mer och mer data talar för att förekomst av ctDNA ger prognostisk och diagnostisk information vid diagnos, under och efter behandling vid lymfom. ctDNA kan mätas både via den totala mängden som påvisas samt genom analys och detektion av specifika mutationer. Flera studier hade använt sig av en ny, ännu mer sensitiv analysmetod (PhasedSeq). Trots metodens känslighet och att flera

studier visar att detektion av ctDNA är en känsligare metod än exempelvis radiologi för att påvisa återfall förekom intressant nog både falskt positiva och falskt negativa fall där enstaka patienter med fortsatt påvisbar förekomst av ctDNA inte nödvändigtvis fick återfall av sin sjukdom. Exakt vilken metod och hur vi ska använda ctDNA i framtidens lymfomvård återstår således att se men helt klart är att mätning av ctDNA i kliniska studier är ett måste framöver. Förhoppningsvis kommer framtida kliniska studier innehålla ctDNA-guidad behandling så att vi på bästa sätt kan implementera denna teknik i kliniken framöver.

Redan nu hade i princip samtliga kliniska studier som presenterades analyserat ctDNA. Bland annat visade resultat från analyser av ctDNA i POLARIX-studien, där polatuzumab vedotin adderades till R-CHP för behandling av patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL). I studien som presenterades på Lugano hade man undersökt nivå av ctDNA vid start av cykel fem samt vid avslut av behandlingen. Förekomst av ctDNA vid bägge tidpunkter var associerat med sämre progressionsfri och total överlevnad. Sambandet var starkast vid avslut av behandlingen varför författarna föreslog denna tidpunkt som viktig för framtida ctDNA-styrda studier. Även här fanns ett antal patienter med påvisad förekomst av ctDNA men negativ PET-undersökning och vice versa. Att mer data, bättre analyser och prospektiva studier som styr behandlingen enligt förekomst av ctDNA behövs är således tydligt.

Liksom många andra internationella konferenser hölls ett antal utbildnings-sessioner under Lugano. Under epitetet "meet the professor" bjöds åhörarna på en genomgång av det allra senaste inom en rad områden. Bland annat höll professor Eamuelle Zucca, från närliggande staden Bellinzona, en utbildningssession om marginalzonslymfom (MZL). Åhörarna fick här höra om det pågående arbetet med att dela in MZL i genetiska subgrupper. Som för många lymfom vi-

sar sig detta vara svårt då lymfom som bekant är en väldigt heterogen sjukdomsgrupp. Detta stämmer inte minst för MZL som ibland ses som något av en slaskgrupp där patienter hamnar när de inte passar in i någon annan diagnosgrupp. Mycket riktigt har genetiska studier av MZL hittills visat att det rör sig om en mycket varierad sjukdomsgrupp där vissa genetiska subgrupper dock kunnat identifieras. Kanske kommer MZL i framtiden att bestå av än fler undergrupper eller helt delas upp i olika sjukdomsentiteter framöver.

Genetiska data på CNS-lymfom presenterades också under konferensen. Bland annat har genetiska analyser av PCNSL visat att CNS-lymfom av DLBCL typ i stort sett alltid är av MCD och EZB-subtyp (enligt LymphGen klassifikationen). Materialet var litet, men om större framtida studier kan bekräfta att benägenheten till CNS-engagemang är begränsat till dessa två genetiska subtyper av DLBCL skulle det möjligen kunna användas för att avgöra till vilka patienter med DLBCL som CNS-profylax verkligen är nödvändig.

TRE DEBATTER PÅ HETA TEMAN

En av de mest uppskattade programpunkterna var också en av de avslutande; tre debatter på heta teman inom lymfom. Först ut var professor Wang från Houston som mötte professor Dreyling från München. De är bland de största namnen inom mantelcellslymfom (MCL) och deras debatt gällde huruvida behandling av högriskpatienter med MCL bör skifta till cytostatikafri sådan. Professor Wang anförde att mer och mer data på god effekt av BTK-hämmare i kombination med exempelvis BCL2-hämmaren venetoclax nu finns och att cytostatikbehandling, som ju ofta visar sig vara otillräcklig för patienter med exempelvis TP53-muterad högrisksjukdom spelat ut sin roll. Professor Dreylings argumenterade å sin sida för att den progressionsfria överlevnaden fortfarande är tydligt längre med cytostatikainnehållande behandling. Med en gedigen genomgång av data från MCL-studier

det senaste decenniet stod professor Dreyling till slut som vinnare av debatten. Han betonade dock samtidigt att bättre behandlingsalternativ för de mycket svårbehandlade patienterna med högrisk MCL behövs och att han, som väntat, också är en stor anhängare av BTKi. I hans egen, mycket omtalade, studie TRIANGLE (vars resultat kommer att ändra standardbehandlingen för yngre patienter med MCL) visades ju nämligen tydligt förbättrad PFS med tillägg av BTK-hämmaren ibrutinib till cytostatikabehandling vid MCL.

Nästa underhållande debatt var på temat "Bot av refraktära/relapserade aggressiva lymfom – är bispecifika antikroppar bättre än CAR T?". De bispecifika antikropparna försvarades hårt av Laurie Sehn från British Columbia även om hon medgav att CAR T-cellsbehandling just nu har ett försprång då de bispecifika antikropparna fortsatt saknar långtidsuppföljning. Som motståndare hade hon den mycket vassa Gloria Iacoboni från Barcelona som till slut vann publikens stöd.

Den sista debatten var kopplad till de två stora Hodgkinstudierna som presenterades under Lugano och var på temat: PET-adaptad behandling eller AVD+BV/N oavsett. Deltagande debattörer var professor Stephen Ansell som försvarade den amerikanska AVD-hållningen och professor Paul Borchmann från den tyska Hodgkingruppen. Med tanke på att professor Borchmann hade HD21-studien, som visade 95 procent PFS vid tre år med PET-adaptad BrE-CADD i rockärmen, vann han denna debatt tämligen övertygande.

Det blir spännande att se hur dylika debatter kommer att låta vid nästa lymfomkonferens i Lugano om två år. Att stora framsteg och att skiftningar i hur vi behandlar patienter med lymfom kommer att ske är dock högst troligt. Likaså att minst lika många lymfomintresserade personer kommer att vilja njuta av sceneriet och gedigen lymfomforskning även då.



”Värdefulla uppdateringar – och intressanta möten”



Arets EHA hölls i Frankfurt i början av juni. Jag åkte till kongressen dels som Young National Society Ambassador från Sverige, dels i egenskap av intresserad hematolog och kliniker där jag är ansvarig för ITP (immunologisk trombocytopeni) vid hematologen på Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge. Jag är även ordförande i en relativt nystartad nationell grupp för det som historiskt i Sverige har kallats för benign hematologi. Det pågår en internationell debatt om vad de diagnoser som inte ingår i den maligna hematologin ska kallas, men det är en annan historia.

Jag presenterar här en sammanfattning av det mest intressanta inom mina intresseområden.

Redan första dagen på kongressen bjöd på spännande föredrag. En höjdpunkt för mig var ”The Sherlock Holmes approach to differential diagnosis” om olika hematologiska tillstånd med splenomegali. Denna session innehöll inga banbrytande nyheter men var en värdefull sammanfattning av tillstånd som kan vara bra att överväga vid oklar splenomegali så som den ovanliga diagnosen Gauchers sjukdom.

Dag två innehöll uppdateringar inom flertalet diagnoser. Marie Scully (UK) presenterade på förmiddagen behandling av gravida patienter med såväl medfödd som akut förvärvad TTP (trombotisk trombocytopen purpura), båda tillstånden är ovanliga, men mycket allvarliga. Dr Scully presenterade även hur man kan hantera kirurgi i samma patientgrupp. Senare på eftermiddagen presenterade hon resultat från en fas 2-studie där man studerat en ny behandling för patienter med förvärvad TTP.

Patienterna randomiserades till behandling med placebo eller rekombinant ADAMTS13 (det protein som dessa patienter bildat antikroppar mot). Alla patienter genomgick en plasmaferesbehandling innan randomisering, samt fortsatt plasmaferes och immunsupprimerande behandling parallellt. Patienterna som erhöll rekombinant ADAMTS13 hade högre nivåer av proteinet i blodet under större del av tiden och färre treatment emergent adverse events (TEAEs) jämfört med patienterna som erhöll placebo.

Höjdpunkten dag tre, förutom att höra min kollega Johanna Ungerstedt berätta om diagnostik och prognos för KMML (kronisk myelomonocytleukemi), var en ”oral session” om trombocytopeni. Ming Hou (Kina) presenterade en studie på behandling av ITP med en ny BTK-hämmare (Bruton Tyrosine Kinase), olerabrutinib. Studien var en randomiserad, open-label, fas 2-studie. 12 av 33 patienter (36,4 procent) nådde primär endpoint som var två konsekutiva TPK-värden $>50 \times 10^9/L$. Detta är i nivå med många andra nya ITP-läkemedel. Biverkningarna var milda till moderata och ingen patient slutade med läkemedlet på grund av biverkningar.

Nikolaj Mannering (Danmark) presenterade en registerstudie från Danmark där man har tittat på cancerrisk hos patienter med ITP. Man undersökte både risken för solida tumörer och för hematologiska maligniteter, med ett antal olika subgrupper inom båda dessa. Resultaten visar att det är en något ökad risk för solida tumörer (HR 1.29) där den enskilda diagnos som stack ut mest var övre GI (HR 2.17). När det gäller hematologiska maligniteter är det en klart

ökad risk (HR 7.43) och allra högst var risken för leukemi (HR 9.60). Då detta var en registerstudie kan man inte dra några slutsatser om orsaken till den ökade risken.

Den sista dagen innehöll bland annat en session om MPN (myeloproliferativa neoplasier). Alessandro Vannucchi (Italien) höll en presentation om resistens mot JAK2-hämmare, ett inte alltför ovanligt kliniskt problem. I kliniska studier har patienter i medeltid ett svar på JAK2-hämmare som ligger runt tre till fem år. När man har tittat på Real world data är behandlingstiden kortare, både på grund av förlorat svar på behandlingen och på grund av biverkningar. Loss of response har en koppling till klonal evolution och patienter med klonal evolution har en försämrad överlevnad. Byte av JAK2-hämmare kan leda till ett förnyat svar.

EHA 2023 innehöll inte bara intressanta uppdateringar inom olika områden utan även intressanta möten med kollegor runt om i Europa. Jag tar med mig många lärdomar hem som jag kommer att ha glädje av i mitt kliniska arbete i höst, och ett par nya bekanskskaper som kan leda till spännande framtida studie-samarbeten till nytta för mina patienter.

CECILIA KARLSTRÖM, SPECIALISTLÄKARE I HEMATOLOGI,
KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
CECILIA.KARLSTROM@REGIONSTOCKHOLM.SE





Fokus
myelom

”Svårt lyssna på allt med många spännande parallella sessioner”

Precis som förra året, var årets EHA ett hybridmöte så att man kunde delta antingen på plats i Frankfurt eller hemifrån. Som vanligt var det många spännande parallella sessioner och tyvärr hinner man ju inte lyssna på allt: mitt fokus var plasmacellssjukdomar, främst myelom, och nedan följer en sammanfattning av några av de intressanta studier som presenterades. Vissa hade redan blivit presenterade på ASCO och repriserades på EHA.

På plenary session fick vi ta del av de första resultaten från fas 3-studien CARTITUDE-4 (abstrakt S100, presenterat av Hermann Einsele, Tyskland),

i vilken man jämförde ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) med standardbehandling (SOC) vid behandling av lenalidomidrefraktära myelompatienter som fått 1–3 tidigare linjer. Cilta-cel är en BCMA-riktad CAR T och gavs som en enstaka infusion. I kontrollarmen kunde man välja mellan antingen kombinationen daratumumab, pomalidomid och dexametason eller kombinationen bortezomib, pomalidomid och dexametason och denna behandling fortsatte till progress.

Av de 208 patienter som randomiserades till cilta-cel-armen genomgick alla aferes, men endast 176 fick cilta-cel som

studiebehandling då resterande progresserade ($n=30$) eller dog ($n=2$) under bridging/lymfodeplektion. Trots detta sågs en tydlig fördel för cilta-cel vad gäller progressionsfri överlevnad (PFS) i ”intention to treat” (ITT) gruppen (PFS vid 12 månader var 76 procent i behandlingsgruppen jämfört med 49 procent i SOC-gruppen). Svansfrekvensen var också högre i cilta-cel-gruppen där drygt 84 procent i ITT-gruppen svarade på behandlingen och cirka 73 procent hade komplett respons jämfört med drygt 67 procent respektive knappt 22 procent i SOC-gruppen. För de patienter som verkligen fick cilta-cel som studiebe-

handling var PFS naturligtvis ännu längre, 90 procent vid tolv månader. Bland dessa patienter hade drygt 99 procent ett objektiva svar och drygt 86 procent uppnådde komplett respons. 76 procent drabbades av CRS (cytokinfri-sättningsyndrom) efter cilta-cel-behandlingen, men det var nästan uteslutande låga grader. Neurotoxicitet sågs hos en femtedel (n=36) i cilta-cel-gruppen inkluderande åtta patienter med ICANS och 16 patienter med facialias-pares.

Cilta-cel har också studerats i CARTITUDE-1 och Nikhil Munshi, USA, presenterade de finala resultaten från denna fas 1/2b studie (abstrakt S202). I denna studie var patienterna tyngre behandlade jämfört med CARTITUDE-4, med i snitt sex tidigare linjer (varierade mellan 3 och 18), och 88 procent var trippelklassrefraktära, det vill säga refraktära mot minst en proteosomhämmare, en immunmodulerare och en CD38-antikropp. Efter cirka tre års uppföljning såg man en median-PFS på nästan 34 månader för de 97 patienter som fått cilta-cel. För dessa patienter hade medianöverlevnaden inte uppnåtts. Något anmärkningsvärt var dock att man rapporterade 26 fall av sekundär primär malignitet (SPM) hos totalt 20 patienter, det vill säga hos cirka 20 procent av patienterna. Av dessa utgjorde 11 hematologiska maligniteter (7 MDS, 3 AML och 1 B-cellslymfom). Dr Munshi fick en fråga om den höga siffran av SPM och spekulerade i om det kunde bero på att patienterna var tungt förbehandlade och att många hade erhållit både melfalan och långtidsbehandling med lenalidomid. Andra faktorer som lyftes som möjliga förklaringar var lymfodepletionen samt att patienterna lever längre och hinner utveckla SPM. Förhoppningsvis kommer vi i framtiden att få klarhet vad gäller detta.

BCMA-riktade behandlingar hade fått en helt egen session under vilken bland annat en uppdatering av fas 2-studien MagnetisMM-3 (abstrakt S196) redovisades av Mohamad Mohty från Frankrike. I denna studie hade elranata-



mab, en BCMA/CD3 bispecifik antikropp, givits till trippelklassrefraktära myelompatienter. Elranatamab gavs initialt varje vecka, men kunde så småningom glesas ut till varannan vecka efter minst sex cykler och förutsatt att patienten hade partiellt svar eller bättre i minst två månader. Totalt behandlades 123 patienter och 75 (61 procent) svarade på behandlingen. Bland de 50 patienter som glesade ut behandlingen till varannan vecka fortsatte 80 procent att svara på behandlingen. 15-månaders PFS var 50,9 procent och OS 56,7 procent.

Avslutningsvis vill jag nämna en studie från Nordic Myeloma Study Group (poster P919, presenterad av Michael Gundersen, Danmark) vars fynd kan komma att implementeras direkt i kliniken. Behandling med zoledronsyra hämmar progressiv bensjukdom, ökar livskvaliteten och förlänger överlevnaden hos myelompatienter. Dock innebär behandlingen en ökad risk för käkbensnekros. De flesta riktlinjer lutar sig mot gamla studier och rekommenderar därför två års behandling, men den optima-

la behandlingens längden är okänd. Därför ville man studera om förlängd behandling till fyra år minskade risken för progressiv bensjukdom och om detta i så fall var på bekostnad av ökad risk för käkbensnekros.

Totalt 192 nydiagnostiserade myelompatienter radomiserades efter att ha fått två års behandling med zoledronsyra till att antingen fortsätta ytterligare två år med månatlig infusion eller att avsluta behandlingen och patienten följdes med bland annat regelbunden provtagning och DT-kontroller. Efter 18 månaders uppföljning sågs en signifikant lägre risk för progressiv bensjukdom hos de patienter som fick förlängd behandling då åtta av 99 patienter i behandlingsarmen jämfört med 18 av 93 patienter i kontrollarmen hade progressiv bensjukdom (HR 0,38; 95% CI (0,17 – 0,88), p=0,024), medan risken för käkbensnekros var densamma i de två grupperna (3,6 procent). Även om livskvalitetsresultaten ännu inte är klara torde dessa resultat påverka hur man ser på zoledronsyra-behandlingen i framtiden.

