

A city skyline at night, featuring several tall skyscrapers with illuminated windows, reflected in a body of water. In the foreground, there is a large, stylized graphic of a wave or ribbon in shades of red and purple, which serves as a background for the main title.

ASH 2023



*bjöd på lovande data och hoppfulla
nyheter om allt bättre behandlingar*



Deltagare på plats i San Diego fick njuta av soliga dagar och drygt 20 grader på årets upplaga av American Society of Hematology's konferens, ASH. Under tecknad fick tyvärr följa evenemanget virtuellt från ett snömoddigt Stockholm, men bjöds oavsett på en rejäl dos hematologiskt nöderi. Som vanligt var utbudet av, och bredden på, vetenskapliga presentationer och utbildningssessioner enormt. Här följer ett litet axplock av de mest omtalade och spännande hematologiska nyheterna, med visst lymfomfokus.

Att ASH är den överlägset största hematologiska konferensen gör att det är det forum där de mest banbrytande hematologiska studierna ofta presenteras först. Vad som dyker upp på den ansedda plenary sessionen är således ofta av stort allmänt intresse. Årets version innehöll stor variation med alltifrån behandling av barn med sicklecellsjukdom i Afrika till hur fetala folsyranivåer påverkar våra hematopoetiska stamceller ända upp i vuxen ålder.

Nya och bättre behandlingar för patienter med ovanliga och/eller svårbehandlade tillstånd var glädjande nog också ett återkommande tema under årets konferens. Detta belystes i "abstract no 1" på plenary sessionen. Här presenterades resultat från den internationella fas II-studien AGAVE-201 vari 241 patienter med svår, kronisk graft-versus-host disease (GvHD) efter allogen stamcellstransplantation ingick. Inkluderade patienter hade behandlats med i median fyra tidigare linjers behandling med kvarvarande uttalade symtom. De erhöll nu axatilimab, en anti-CSF-1R monoklonal antikropp, som hämmar monocyper och makrofager, vilka anses vara en viktig del i patofysiologin bakom kronisk GvHD. Tre olika doser användes där den lägsta faktiskt visade sig ha både bäst effekt och lägst toxicitet. Författarna visade att behandlingen hade snabb och god effekt i majoriteten av organ med behandlingssvar hos 50–74 procent av patienterna, beroende på dos. Behandlingen medförde förbättrad livskvalitet och minskade symtom hos 36–55 procent av patienterna. Positiva data således, särskilt med tanke på hur stort lidande kronisk GvHD kan medföra.

På temat svårbehandlade sjukdomar presenterades en rad ytterligare studier som gav hopp om en ljusare framtid för patienter med dessa diagnoser. Att förekomst av KMT2A-rearrangemang (tidigare kallad MLL) vid akut leukemi är associerat med sämre prognos är välkänt. På late-breaking abstract-sessionen presenterades en av de första riktade behandlingarna mot denna genetiska avvikelse med menin-KMT2A-inhibitorn revumenib. I en fas II-studie inkluderades 94 patienter med refraktär sjukdom eller återfall av akut leukemi.

Totalt svarade drygt 60 procent av denna tungt behandlade patientgrupp på behandlingen med komplett respons hos 23 procent. Läkemedlet ska nu utforskas vidare i större fas III-studier.

Vidare presenterades på samma session data på 42 vuxna patienter med svår sicklecellsjukdom som genomgått haploidentisk allogen stamcellstransplantation. Allogen stamcellstransplantation vid sicklecellsjukdom har ofta reserverats för barn med välmatchade (helst syskon) donatorer, vilket har gjort att detta behandlingsalternativ endast är tillgängligt för ett fåtal. I denna lilla studie sågs goda resultat med acceptabel toxicitet varför författarna uppgav av de tycker att allogen stamcellstransplantation är något som bör övervägas oftare även för vuxna patienter med svår sicklecellsjukdom.

T-CELLSLYMFOM EN UTMANING

Medan behandlingsalternativen för patienter med B-cellslymfom blir allt fler och bättre saknas en liknande utveckling för patienter med T-cellslymfom. Flera studier på ASH presenterade data på EZH1/2-hämmaren valemotostat. I VALENTINE-PTCL01-studien ingick 133 patienter med refraktär/återfall av perifert T-cellslymfom. Det totala behandlingssvaret var endast 43 procent men indikerar ändå att detta är något som kan komma att hjälpa en andel av dessa mycket svårbehandlade patienter.

Ytterligare en patientgrupp där mer effektiva och tolerabla behandlingsalternativ behövs är äldre patienter med Hodgkin lymfom (HL). Överlevnaden för yngre patienter med HL har tydligt förbättrats de senaste decennierna, men samma utveckling har inte setts för äldre patienter. I den stora SWOG 11827-studien undersöktes nu specifikt de 97 patienter i kohorten som var 60 år eller äldre. I studien randomiserades nydiagnostiserade patienter med avancerad HL till AVD i kombination med antingen PD1-hämmaren nivolumab eller CD30-antikroppen brentuximab vedotin. Författarna noterade både bättre händelsefri och progressionsfri överlevnad samt färre dödsfall med nivolumab-AVD jämfört med bren-

tuximab vedotin-AVD. Vidare var nivolumabkombinationen mindre toxisk. Beroende på hur läkemedelsverket resonerar kring den finansiella toxiciteten kanske vi snart har en ny standardbehandling för äldre patienter med HL.

Årets plenary session avhandlade också ett annat hett ämne på årets ASH; minimal residual disease (MRD). Detta koncept har använts sedan en längre tid för att mäta kvarvarande sjukdom och detektera återfall vid akuta leukemier, men i takt med att mätmetoderna blir fler och mer sensitiva är MRD något som troligen kommer att bli allt viktigare även vid solida tumörer. Som abstract nummer fyra på plenary sessionen presenterades en fas III-studie som jämförde KRDBehandling med/utan CD38-antikroppen isatuximab för patienter med myelom. Intressant nog fanns ännu inga överlevnadsdata att presentera utan istället redovisades endast data avseende uppnådd MRD-nivå i respektive behandlingsarm. Fokus på både presentation och diskussion var huruvida MRD kan fungera som en surrogatmarkör för progress/överlevnad i kliniska studier, vilket skulle möjliggöra snabbare resultat och tolkning av kliniska studier. I den aktuella studien sågs en större andel patienter som uppnådde djupa nivåer av MRD-negativitet i den experimentella armen men övriga kliniska parametrar var likvärdiga mellan behandlingsarmarna. Det återstår således att se om MRD-negativitet kommer att gå att översätta till förbättrad överlevnad på sikt.

För patienter med akut myeloisk leukemi (AML) har MRD som mått på behandlingsrespons och återfall använts under många år. MRD och specifika genetiska avvikelser får dock allt större betydelse för behandlingsval även vid denna diagnos. På årets ASH presenterades bland annat en studie som visade hur MRD-nivå efter induktionsbehandling kan användas för att förutspå vilka patienter som har störst nytta av konsoliderande allogen stamcellstransplantation. Det är väl etablerat att NPM1-mutation vid AML är kopplat till bättre prognos, men om patienterna dessutom har en komplex karyotyp eller FLT3-mutation klassas sjukdomen ändå som hög/intermediär risk. I en studie med 1 357 patienter med NPM1-muterad AML kunde man nu konstatera att allogen stamcellstransplantation bara förbättrade överlevnaden hos patienter med kvarvarande MRD efter induktionsbehandling, oavsett förekomst av FLT3-mutation eller komplex karyotyp.

CELL-FRITT TUMÖR-DNA I FOKUS

På samma tema fick MRD-markören vid lymfom, cell-fritt tumör-DNA (ctDNA), mycket uppmärksamhet på årets konferens. Allt fler studier visar nu att ctDNA är en bra markör för sjukdomsburda vid lymfom och att det kan mätas på ett både sensitivt och specifikt sätt. Exempelvis hade majoriteten av alla kliniska studier på lymfom som presenterades på årets ASH använt sig av ctDNA som responsmarkör, i tillägg till sedvanliga metoder för utvärdering såsom PET-CT. Fortsatt pågår teknikutvecklingen och en rad föredrag beskrev olika metoder för att sensitiviteten ska bli hög nog för att ctDNA ska vara ett robust mått på behandlingsrespons. Konsensus verkar ha landat i att en känslighet på 10-6 krävs för att undvika falskt negativt ctDNA. I praktiken kanske inte detta blir helt enkelt då en sådan känslighet per automatik kräver minst

en miljon celler i analysen, inte helt enkelt när materialet samlas via blod och att mängden ctDNA (förhoppningsvis) minskat tydligt i samband med behandlingen. Ännu råder dock inte full konsensus kring vilken sensitivitet som är kliniskt användbar. Exempelvis visade studier som använt en känslighet om just 10-6 att en andel patienter med mätbart ctDNA vid avslutad behandling faktiskt inte återföll i sin sjukdom. Förvisso var medianuppföljningen i den aktuella studien endast tio månader så författarna uppgav att dessa patienter kanske ännu inte hunnit få sitt återfall. Likväl behövs fler studier innan vi agerar med ny behandling och andra invasiva åtgärder endast på basen av ett positivt ctDNA-prov. Många studier visade dock otvetydigt en koppling mellan överlevnad och risk för återfall med kvarvarande ctDNA-positivitet både vid interim- och slututvärdering, på ett känsligare sätt än radiologisk utvärdering. Att ctDNA kommer att göra intåg i kliniken inom en inte alltför avlägsen framtid, när metoder och lämplig sensitivitetsnivå avgjorts, känns således mycket sannolikt.

Förbättrade möjligheter till tidig diagnostik och detektion av återfall av hematologiska sjukdomar väcker naturligt frågan kring vad som ska göras när antalet patienter med diagnostiserad, men möjligen asymtomatisk sjukdom, ökar. En fråga som några studier på ASH adresserade specifikt. I fas II-studien CENTAURUS randomiserades patienter med asymtomatiskt myelom till tre olika doseringsscheman med CD38-antikroppen daratumumab som singelbehandling, med förhoppning om att förlänga tid till myelomprogress. Författarna redovisade nu att andelen patienter med någon typ av respons på behandling var 37.5 – 56.1 procent, beroende på hur länge de behandlades med daratumumab. Ingen skillnad sågs dock vad gäller överlevnad och med tanke på att studien saknade kontrollgrupp är det svårt att avgöra hur stor nytta tidig behandling kan tänkas ha. Författarna uppgav dock att behandlingen varit tolerabel och utan oväntad toxicitet. En eventuell finansiell sådan var dock inte studerad.

För patienter med KLL presenterades en liknande fas III-studie där 515 patienter med lågrisk (Binet A) KLL randomiserades till antingen BTK-hämmaren ibrutinib eller placebo. Den progressionsfria överlevnaden var föga förvånande längre för patienter som erhöll ibrutinib men tidig behandling av asymtomatisk sjukdom medförde inte förbättrad överlevnad, inte ens bland patienter med genetiska högriskkriterier såsom förekomst av 17p-deletion. Författarna konstaterade således att dagens standard med wait and watch tills behandlingsindikation föreligger bör kvarstå.

CAR T-CELLER HETT OMRÅDE

Utöver MRD rådde ingen tvekan om att ett av de allra hettaste områdena inom hematologin just nu är utvecklingen och implementering av immunterapi med fokus på CAR T-celler och bispecifika antikroppar. Långtidsuppföljningar av de första studierna med CAR T-celler börjar nu dyka upp, liksom allt fler populations-baserade studier av dess användning i klinisk rutin. Avseende det senare redovisades exempelvis resultat av användningen av lisocabtagene maraleucel (liso-cel, Breyanzi) för 323 patienter med refraktärt/återfall av storcelligt B-cellslymfom, som erhållit liso-cel i USA. Andelen pa-

tienter med behandlingsvar i denna tungt behandlade patientgrupp var 79 procent, varav 65 procent uppnådde komplett remission. Medianuppföljningstiden var dock endast 7.4 månader varför det återstår att se hur stor andel av dessa som bibehåller sitt behandlingsvar. Långtidsuppföljning av kliniska studier presenterades dock också på årets konferens och visade överlag lovande resultat. Exempelvis var 73 procent av patienterna med refraktärt eller återfall av follikulärt lymfom (FL), som gått i komplett remission vid behandling med Tisagenlecleucel (tisa-cel, Kymriah) i fas II-studien ELARA, fortfarande i remission vid tre års uppföljning. I hela kohorten var treårsöverlevnaden 82 procent. Glädjande nog var resultaten lika bra även för högriskpatienter med exempelvis återfall inom två år (POD24).

En rad studier hade också undersökt faktorer som påverkar djup och längd på behandlingsvar vid behandling med CAR T-celler. En studie fann bland annat att mängden cirkulerande B-celler, leukocyt- samt monocyttal vid tidpunkten för CAR T-cellsinfusion inverkar på behandlingsvar av axicabtagene ciloleucel (axi-cel, Yescarta). En annan studie visade att inflammatoriskt pådrag vid infusion, mätt med hjälp av en cytokinpanel, medförde ett sämre svar på CAR T-cellsbehandling. Efterföljande diskussion rörde huruvida detta är parametrar vi kan påverka före infusion för att optimera behandlingsvar. Svaret är troligen ja men det konstaterades att ytterligare studier behövs på området. En annan faktor som har visat sig försämra effekt av CAR T-cellsbehandling är tidigare behandling med bendamustin. Nu hade en liknande studie gjorts för att undersöka om tidigare bendamustinbehandling påverkade effekt av bispecifika antikroppar vid behandling av patienter med B-cellslymfom. Glädjande nog fann man dock här likartat behandlingsvar och toxicitet oavsett tidigare exponering för bendamustin.

Vad gäller bispecifika antikroppar presenterades ett otal studier där dessa preparat användes både i tidigare linjers behandling samt i kombination med andra läkemedel. En kombination som återkom är bispecifika antikroppar och immunmoduleraren lenalidomid. Rationalen är att lenalidomid kan ge en synergistisk effekt genom att förstärka den aktivering av immunförsvaret som sker vid behandling med bispecifika antikroppar, till skillnad från konventionell cytotatika där man är rädd för att den immunhämmande effekten av cytotatika kan riskera att försämra effekten av de bispecifika antikropparna. Exempelvis medförde kombinationen lenalidomid och CD20/CD3-bispecifika antikroppen epcoritamab behandlingsvar hos 75 procent av patienterna med refraktärt eller återfall av DLBCL i en liten fas II-studie, varav 58 procent uppnådde komplett remission. För patienter med follikulärt lymfom (FL) studerades en liknande, tidsbegränsad kombination med lenalidomid och den CD20/CD3-bispecifika antikroppen glofitamab redan som första linjens behandling. Av de 27 patienter de kunnat utvärdera hittills var resultaten lovande med en stor andel kompletta remissioner, 81.5

procent, redan vid cykel 3 i behandlingen. Som jämförelse uppnådde dock 75 procent patienter med FL komplett respons med endast CD20/CD3-bispecifika antikroppen mosunetuzumab som monoterapi i en fas I-II-studie i första linjen. Exakt hur, när, och i kombination med vad som bispecifika antikroppar kommer att användas framöver återstår således att se.

LOVANDE DATA PRESENTERADES

Något som hittills saknats vad gäller bispecifika antikroppar är långtidsdata avseende deras behandlingseffekt. På årets ASH började det dock dyka upp uppdaterade resultat från fas II-studier som nu fått i alla fall några år på nacken. Bland annat redovisades resultat från en fas II-studie där man undersökt mosunetuzumab för patienter med återfall av FL som fått minst två tidigare behandlingslinjer. Av 90 patienter svarade 70 på behandlingen, varav majoriteten med komplett remission. Med tre års uppföljning kunde författarna nu visa att 57 procent av patienterna med djupt behandlingsvar fortsatt var vid liv utan återfall. Ytterligare en studie hade samlat resultat från flera olika fas I-II-studier med olika CD20/CD3-antikroppar för patienter med återfall av B-cellslymfom. Även här hade 73 procent av patienterna som gått i komplett remission kvarvarande behandlingsvar vid tre års uppföljning. Lovande data, således.

Något lite mer lättsmält men som många hematologer och onkologer nog någon gång funderat på är huruvida vi ska kontrollera och substituera vitamin D hos våra patienter med lymfom. Hypotesen har varit att brist på vitamin D riskerar att försämra effekten av rituximab. Huruvida det finns fog för denna oro hade nu en randomiserad, dubbelblindad fas III-studie försökt ta reda på. Totalt randomiserades 206 patienter med indolent B-cellslymfom till antingen substitution med D-vitamin eller placebo. Man kunde verifiera att de som erhöll vitamin D uppnådde högre serumnivåer men ingen skillnad i händelsefri överlevnad sågs mellan behandlingsarmarna. Författarna konkluderade således att låga nivåer av vitamin D snarare är en surrogatmarkör för allmän sjuklighet och tumörbörda, vilket troligen förklarar den koppling som tidigare setts mellan låga nivåer av vitamin D och överlevnad vid lymfom.

Att referera allt som presenteras på ASH är tyvärr inte gylligt varför ovan är ett personligt utvalt axplock av allt som presenterades och diskuterades på årets ASH. Sammanfattningsvis kan konstateras att behandlingsalternativen ökar exponentiellt för de flesta hematologiska diagnoser. Att döma av studierna på årets plenary session dyker det förhoppningsvis upp fler och bättre behandlingsalternativ även för mer ovanliga, och de mest svårbehandlade tillstånden framöver. Det finns således många och goda skäl att besöka ASH nästa år. Inte minst upprepas chansen att få njuta av lite december-sol på USA:s östkust 2024, då nästa års upplaga av ASH återigen går av stapeln i San Diego.

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

