

# BILDEN LJUSNAR FÖR MELANOMBEHANDLING

Länge hade sjukvården i praktiken inga effektiva behandlingsalternativ att erbjuda patienter med metastaserat malignt melanom. Men sedan 2010 börjar bilden se lite ljusare ut efter att några nya läkemedel visat bättre effekt utan svårhanterade biverkningar.

Det framgick av ett seminarium om långtidsöverlevnad vid avancerat malignt melanom som arrangerades i Stockholm den 30 november 2011.

**F**örekomsten av malignt melanom ökar i Sverige, trots kampanjer om försiktigt solande och uppmaning om att gå till läkare och få misstänkta hudförändringar undersökta. År 2009 noterades drygt 2 800 nya fall av malignt melanom – sjukdomen är praktiskt taget lika vanlig bland män och kvinnor. Malignt melanom svarar för cirka 5 procent av all ny cancer i landet.

För patienter som kommer tidigt och får en lokal tumör borttagen är prognosen ofta god – värre är det vid spridd sjukdom. Länge hade sjukvården inte mycket att erbjuda utöver palliation.

Men nu händer något.

– Man kan dela in tiden i före och efter 2010.

Det sade **Johan Hansson**, docent och ansvarig för melanom och hudtumörer vid kliniken för onkologi vid Karolinska universitetssjukhuset, på ett seminarium om malignt melanom i Stockholm den 30 november. Före 2010 såg man på sin höjd obetydliga skillnader i effekt när man jämförde nya läkemedel med sedan länge etablerade behandlingar vid metastaserat malignt melanom.

Nu är ett skifte på gång, från uppfattningen om en behandling för alla pa-

tienter till en mer målriktad strategi där antingen tumörceller eller andra mål i immunsystemet angrips direkt.

Ett individualiserat synsätt innebär flera fördelar, menade Johan Hansson.

– Vi ser en bättre effekt, fler patienter svarar på behandlingen. Detta innebär att tiden fram till att sjukdomen försämras förlängs och till en bättre total överlevnad. På sikt hoppas vi att spridd sjukdom ska kunna betraktas som en kronisk sjukdom som kan kontrolleras med god livskvalitet.

Men det medför också nya utmaningar för sjukvården. Patologer måste ut-



vidga sin arbetsinsats till att omfatta analyser av mutationer. En bättre bild behövs av både normal vävnad och tumörer. Det kommer att behövas uppföljning av hur patienter svarar på immunterapi. Biverkningsmönstret blir nytt och kräver annat omhändertagande.

– Det kommer också att behövas nya sätt att utvärdera det stora antalet kombinationer av behandlingar som blir möjliga. Innan läkemedel testas på människor kan till exempel kliniska prövningar av ett läkemedel eller en läkemedelskombination göras på möss som injicerats med cancergener. Och inte minst

innebär de nya läkemedlen en ekonomisk utmaning, sade Johan Hansson.

#### **MEDICINSK BEHANDLING**

**Mark Middleton**, professor i experimentell cancermedicin vid University of Oxford, fortsatte tala med fokus på utvecklingen av den medicinska behandlingen av avancerat malignt melanom.

Kirurgi är basen i behandling av malignt melanom. Fram till nyligen fanns begränsade möjligheter i övrigt. För tumörer sent i stadium II och i stadium III kunde interferon ges i tillägg. För stadium IV-tumörer kunde dakarbazin

**”Förekomsten av malignt melanom ökar i Sverige, trots kampanjer om försiktigt solande och uppmaning om att få misstänkta hudförändringar undersökta.”**

## ••• malignt melanom

(DTIC) och interleukin-2 ges och när tumörer spritts till hjärnan var strålterapi en möjlig behandling. Kemoterapi kunde användas men med måttlig effektivitet och begränsad effekt över tid.

– Kort sagt: det vi lärt oss under femtio år av kliniska prövningar är att små studier på ett sjukhus med 10–20 patienter ofta gav oss en alltför optimistisk bild. Även om vi ibland såg en respons hos hälften av patienterna i de små studierna förbättrades inte överlevnaden. Ett skäl till att tidig forskning inte var framgångsrik var att det saknades incitament för att kombinera behandlingar, sade Mark Middleton.

Raden av misslyckade försök att få fram ett effektivt läkemedel vid metastaserat malignt melanom är lång: temozolomid, kombinerad kemoterapi, histamin-interleukin-2-interferon, oblimersen, tremelimumab, sorafenib och elescolmol.

Under senare år har forskning utförts inom tre olika modeller:

- Resistensmodifiering (PARP- och MEK-hämmare).
- Målsökande molekyler (MEK- och BRAF-hämmare).
- Immunoterapi (anti-CTLA-4, PD-1)

PARP-hämmare utvecklades för att hindra DNA-reparation i tumörceller och få tumörcellerna att gå mot apoptos. I en fas II-studie med 46 patienter som inte fått kemoterapi gavs substansen AG14699 i kombination med temozolomid. Åtta patienter svarade på behandling, progressionsfri överlevnad var 3,5 månader och total överlevnad 9,9 månader. Efter sex månader hade en tredjedel ingen progression i sjukdomen.

– Utfallet var inte imponerande och man tog inte substansen vidare. Inte heller olaparib eller veliparib (ABT888) gav signifikanta kliniska fördelar. För veliparib fanns dock en trend mot förlängd överlevnad så kanske kan man med analys av biomarkörer (till exempel p16, ERCC1) hitta subgrupper av patienter som får förlängd överlevnad, sade Mark Middleton.

Det finns ett 20-tal olika PARP-hämmare med olika egenskaper som testas för närvarande. Huruvida sådana kommer att finna en plats i behandling av avancerade maligna melanom återstår att se, sade Mark Middleton.

MEK ingår i viktiga signalkedjor (Ras-BRAF-ERK 1/2). ERK och MEK överuttrycks ofta i melanom oavsett Ras och BRAF. Därför är MEK ett attraktivt mål för tänkbar behandling.

Det finns ett antal substanser som är under klinisk prövning: AZD6244, GSK1120212, RO4987655 och MEK162. Utöver dem finns andra i fas I eller preklinisk fas.

GSK1120212 tolereras relativt väl och har visat effekt vid BRAF-muterat melanom. Men effekten är låg för andra patienter. Resultat från en fas III-studie där substansen jämförs med dakarbazin eller paklitaxel (Metric) väntas under 2012.

Men MEK-hämmare kan bli mer intressanta i kombination med annan behandling, till exempel för att öka effekten av kemoterapi. Bakgrunden är att ERK är höggradigt aktiv i melanomceller oavsett status för BRAF. Genom att hämma MEK (steget över ERK i signalvägen) försvagas effekten av ett protein som motverkar apoptosen hos tumörceller efter kemoterapi.

I en placebokontrollerad studie testas effekten av dakarbazin och AZD6244. Resultat väntas under 2012.

– Men kanske kan man få bättre resultat med kombinationer där andra cytostatika används, till exempel har vi sett rejäl effekt på tumörer i melanommodeller både in vitro och in vivo efter att ha använt docetaxel och AZD6244, sade Mark Middleton.

### TVÅ FRAMGÅNGAR 2011

BRAF-hämmare svarade för en av två stora händelser inom vården av avancerat melanom under 2011. Data från BRIM-3-studien publicerades vid ASCO i juni. Studien, där vemurafenib jämfördes med dakarbazin avbröts i förtid efter att en stor skillnad i effekt noterats (figur 1).

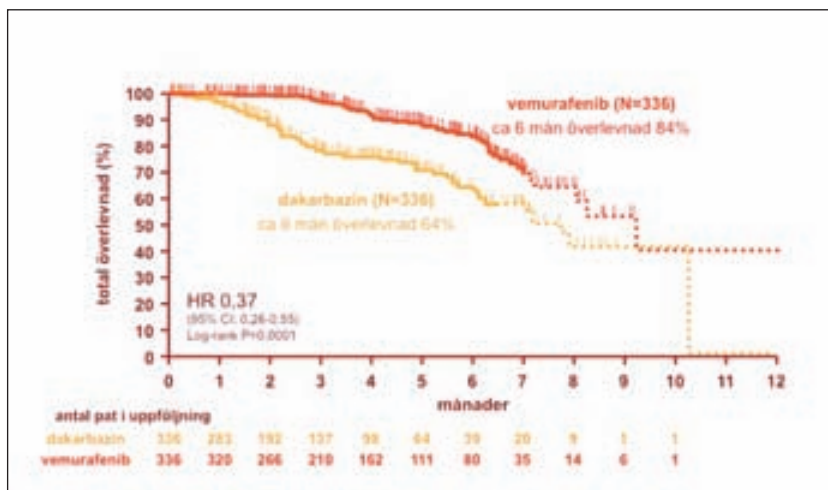
– För total överlevnad var skillnaden imponerande. 84 procent av patienterna efter sex månader för vemurafenib jämfört med 64 procent med dakarbazin. Skillnaden var likvärdig och sågs hos både äldre och yngre, kvinnor och män, och oavsett sjukdomens status, sade Mark Middleton.

– För progressionsfri överlevnad var skillnaden än större med 5,3 respektive 1,6 månader. Dock ser man också att kurvorna för både progressionsfri överlevnad och överlevnad närmar sig varandra vid uppföljningstider närmare ett år. Så effekten med vemurafenib tycks inte vara bestående på längre sikt.

Biverkningarna med vemurafenib är oftast beskedliga. I BRIM-3 avslutades behandling på grund av biverkningar hos sex procent av patienterna jämfört med fyra procent för dakarbazin.

GSK2118436 är en annan BRAF-hämmare. I en fas I-studie sågs ett svar hos 60 procent av patienter med muterat BRAF-melanom. Särskilt intresse riktas mot patienter med hjärnmetastaser eftersom substansen hade en svarsprocent på 80 procent i denna, visserligen lilla, grupp patienter.

### TOTAL ÖVERLEVNADE I BRIM3-STUDIEN



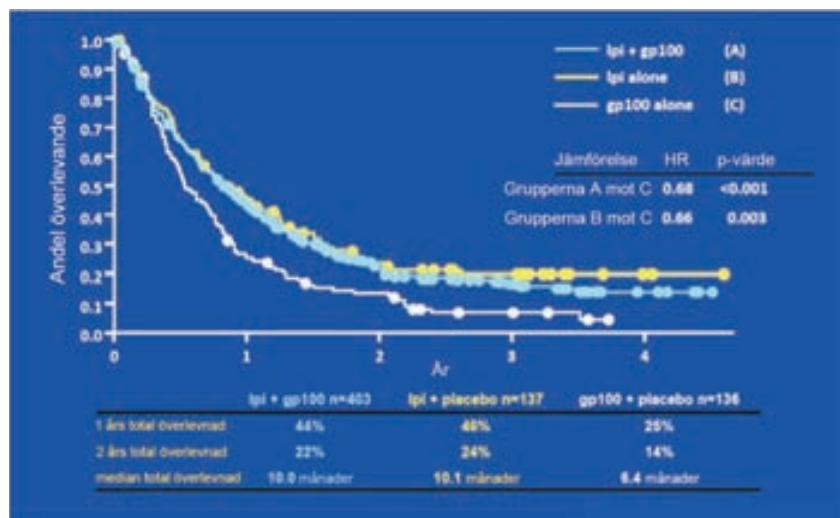
Figur 1. Total överlevnad för vemurafenib jämfört med dakarbazin (BRIM-3-studien). Källa: Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011 Jun 5 (Epub ahead of print).

Den andra stora händelsen sommaren 2011 var publiceringen av data för ipilimumab. Inom området immunterapi vid avancerat malignt melanom har antikroppen ipilimumab kommit längst. Molekylen verkar genom att blockera CTLA-4, ett protein med en viktig kontrollfunktion i immunsystemet, och därmed behålla aktiveringen av T-celler.

I studien gavs ipilimumab eller placebo som tillägg till dakarbazin. Studiens patienter var obehandlade melanompatienter med spridd sjukdom<sup>1</sup>.

Median total överlevnad var 11,2 månader i ipilimumabgruppen jämfört med 9,1 månader. Skillnaden var tydligt signifikant och bestod efter tre års uppföljning. Efter ett år levde 47 procent respektive 36 procent av patienterna. Efter två år var andelen 29 procent respek-

#### CTLA4-HÄMNING MED IPILIMUMAB



Figur 2. Total överlevnad för ipilimumab med eller utan peptidvaccin.  
 Källa: Hodi FS, et al. N Engl J Med 2010; 363:711-723

## ”Inom området immunterapi vid avancerat malignt melanom har antikroppen ipilimumab kommit längst.”

tive 18 procent och efter tre år 21 procent respektive 12 procent.

– Det är intressant att det tycks finnas en bestående effekt av ipilimumab, sade Mark Middleton.

Vad kan man då förvänta sig framöver, frågade sig Mark Middleton. När det gäller adjuvant terapi av malignt melanom pågår rekrytering till stora studier av bevacizumab, ipilimumab och vaccination. När det gäller metastaserad sjukdom är mutationsstatus viktigt. För patienter med symtomgivande muterat BRAF-melanom blir sannolikt målriktade läkemedel viktigast. För dem med icke-muterat BRAF framstår ipilimumab som förstahandsval.

#### BEHANDLING MED IPILIMUMAB

Henrik Schmidt är docent och ansvarig för behandlingen av patienter med malignt melanom på Århus Universitetshospital, Danmark. Han talade om behandling med ipilimumab, som han har erfarenheter av sedan våren 2007.

Interleukin-2 är en av de viktigaste cytokinerna i immunsystemet, som pro-

duceras av aktiverade T-hjälparceller. Interleukin-2 har en bred funktion i immunsystemet och har snart använts i tre decennier i kliniska prövningar och i behandling. Fortfarande ser vi en mindre andel patienter som botas med sådan behandling och därför har interleukin-2 fortfarande en plats i behandlingen av metastaserat melanom i Danmark.

I mars 2007 behandlade Henrik Schmidt sin första patient med ipilimumab. Det var en 75-årig man som tidigare fått en dendritcellsvaccination men där sjukdomen hade progredierat med metastaser mellan lever och bukväggen. Han svarade på behandlingen och efter ett halvår var tumören borta. Han står på underhållsbehandling med ipilimumab var tredje månad och är nu 80 år gammal och fortfarande fri från återfall. Han har heller inte rapporterat någon biverkning på 4,5 år.

Sommaren 2010 presenterades data där behandling med ipilimumab dels ställdes mot peptidvaccinet gp100, dels testades i kombination med peptidvaccinet (figur 2). Både efter ett och två år

var överlevnaden signifikant bättre för de båda behandlingsarmar där ipilimumab ingick jämfört med enbart peptidvaccin. Efter ett år var andelen överlevare 44–46 procent respektive 29 procent. Efter två år var andelen 22–24 procent jämfört med 14 procent. Skillnaden mellan kurvorna kvarstod efter fyra år. Studien låg till grund för att ipilimumab godkändes för behandling av avancerat malignt melanom i andra linjens behandling.

– Kurvorna för ipilimumab planar ut vid två år och 15–20 procent av patienterna överlever på lång sikt och en del är sannolikt botade. Det är liknande som för interleukin-2, fast där sker utplanningen på en lägre nivå, sade Henrik Schmidt.

En 60-årig kvinna fick diagnosen primärt malignt melanom år 2005. I april återkom sjukdomen med lungmetastaser, som behandlades med interleukin-2, interferon och stereotaktisk strålterapi. I februari 2010 uppträdde flera symtomgivande hjärnmetastaser som behandlades med kortison, strålbehandling av hela hjärnan och sju cykler av temozolomid.

Kvinnan fick återfall med spridning till lymfkörtlar i ljumskarna. Då, i november 2010 hade hon kvar två hjärnmetastaser när behandling med ipilimumab inleddes. Redan vid första uppföljande undersökningen hade metastaserna i lymfkörtlarna försvunnit. Även hjärnmetastaserna hade svarat på be-

## ••• malignt melanom

handlingen och gav inte längre symtom.

Mönstret för hur patienter svarar eller inte svarar på ipilimumab ser mycket olika ut från patient till patient.

– Ibland kan tumörer växa och bli större efter första behandlingen. Men det kan vara lymfocyter och makrofager som ”fyller ut” tumören, inte att tumörcellerna blivit fler, sade Henrik Schmidt.

### BIVERKNINGSBILD

Eftersom ipilimumab påverkar immunsystemet är det logiskt att de flesta biverkningar är immunsystemrelaterade. 10–15 procent av patienterna i studier har fått biverkningar som kräver åtgärder, grad 3 och 4. Vanligast är gastrointestinala biverkningar, mest diarréer.

Behandling av kolit, som yttrar sig med diarréer, beror på svårighetsgraden. Det är viktigt att utesluta infektion och andra orsaker till besvären. Vid svår diarré gäller utsättning av ipilimumab och högdos kortison.

– Om detta inte hjälper har vi provat infliximab med mycket gott resultat, sade Henrik Schmidt.

De flesta hudbiverkningar är av grad 1 och 2 och påminner om de som uppträder vid behandling med interleukin-2. Vanligast är utslag, torr hud och klåda.

– Om inte symtomlindrande behandling med fuktighetsbevarande krämer och kosttillskott med essentiella fettsyror är tillräckligt kan lokal eller oral kortisonbehandling provas. Vid svårare fall är det lämpligt att konsultera en dermatolog, sade Henrik Schmidt.

Endokrina biverkningar är mycket ovanliga. I Danmark ser man ett fall vartannat år. Vanligast normaliseras sådana patienter med prednisolon och hydrokortison för att kompensera minskad kortisolproduktion.

Neurologiska biverkningar, till exempel Guillain-Barrés syndrom eller axonal neuropati, är mycket sällsynta.

Det finns skäl att påminna om att det stora flertalet patienter inte får några biverkningar som kräver klinisk omsorg, betonade Henrik Schmidt.

– 85 procent av patienter som behandlas med ipilimumab får inga eller bara mycket begränsade biverkningar. Eventuell behandling av biverkningar kan skötas polikliniskt och flertalet patienter som behandlas med ipilimumab kan fortsätta sitt vanliga liv, sade han.



Från vänster Johan Hansson, Henrik Schmidt, Mark Middleton och Nils Wilking.

Sedan oktober 2011 är ipilimumab med i det danska systemet för att underlätta introduktionen av nya cancerläkemedel i sjukvården.

### NYA CANCERLÄKEMEDEL

Nils Wilking är docent inom onkologi vid Karolinska institutet och är även verksam som strategisk rådgivare för den södra sjukvårdsregionen. Han talade över rubriken ”Nya cancerläkemedel. Har vi råd att behandla? Kan vi avstå?”

När han inledde sitt arbete i södra Sverige hade han ett ganska klart svar på sina frågor.

– Jo, jag tror vi har råd och nej, vi kan inte avstå från att använda dem. Det har uppstått en debatt som jag till viss del finner förvirrande. Ett inlägg var ett uttalande i Upsala Nya Tidning där neurologen Jan Fagius ansåg att läkemedel som ipilimumab inte bör användas av någon patient i någon del av världen. Detta baserades på en prislappsdiskussion. Sedan verkar klinikeferna ha hakat på, sade Nils Wilking.

Nils Wilking gav en överblick där han menade att sjukvårdens organisation har stor betydelse för hur framgångsrik vården av cancersjukdomar är när man jämför olika länder. Andra framgångsfaktorer är kirurgi, screening och läkemedel.

Cancer svarar för 5–8 procent av de totala sjukvårdskostnaderna och av de totala cancerkostnaderna svarar läkemedel för 10–20 procent.

—Totalt står alltså läkemedel mot cancer för mindre än en procent av hela sjukvårdskostnaden, sade Nils Wilking.

I slutet av förra millenniet låg Danmark lägst i Norden när det gäller hur mycket pengar som satsas på cancerläkemedel. Men tack vare stora satsningar på cancer vården i stort och med en nationell budget för nya cancerläkemedel ligger landet nu högst i Norden. Norge har totalt sett högst kostnader för cancervård, men ligger lägre än även Sverige och Finland när det gäller cancerläkemedel.

Ofta visas siffror på regionala skillnader i satsade kronor på cancerläkemedel.

Och det jämförs även med utfallet av cancervården. Det skiljer 20 procent mellan den region som ligger lägst respektive högst. Men finns det skillnader i utfall?

– Det är inte så enkelt att säga eftersom det förändras över tid. År 1998 låg Norra regionen sist i antal satsade kronor per invånare men högst nu. Läkemedelsindustriföreningen och Cancerfonden driver till exempel tesen att ju mer pengar desto bättre resultat. Jag tror inte det är så enkelt, sade Nils Wilking.

Bara en del av de regionala skillnaderna har berott på budgetbegränsningar eller olika tolkningar av forskningsdata, men Nils Wilking ser en annan viktig förklaring.

– En stor del av skillnaderna är relationsdrivna. Ett problem med de regionala skillnaderna är att de har skapat en osäkerhet hos patienterna och en ibland snedvriden debatt. Jag anser att effekt- och kostnadsdata ska avgöra vilka läkemedel vi använder. Och vi måste bli bättre på att mäta effekter i relation till kostnader för läkemedlen, sade han.

#### OLIKA KOSTNADSMODELLER

Osäkerhet kan även uppstå hos de som ska betala för läkemedlen. Nils Wilking

efterlyser en uniform uppfattning i landet för att minska osäkerheten. Och det gäller att skapa balans och väga olika behov mot varandra så att man får maximalt mycket hälsa för en given budget.

Ipilimumab är bara ett av flera nya läkemedel med hög kostnad, priser som till en del har importerats från USA. Internationellt finns olika modeller för hur man ska tackla kostnaderna för nya cancerläkemedel, som att fördela risker mellan industri och betalare, att vården slipper betala för läkemedel utan effekt etc.

– Jag tror att vi måste gå samma väg i Sverige, sade Nils Wilking.

Det finns flera cancerläkemedel med hög kostnadseffektivitet och han nämnde trastuzumab, nilotinib och bortezomib som exempel på läkemedel som ger mycket för pengarna.

Hur komma vidare, frågade sig Nils Wilking. När det gäller de regionala skillnaderna så ska de debatteras och man ska leta efter orsakerna. Behandlingar måste dokumenteras. Internationellt finns en stor utmaning att hitta en prismodell så att även fattiga länder kan introducera nya cancerläkemedel utan att deras cancervård havererar.

Inom många områden behövs nya analyser för att kartlägga vilka patienter

som kan gagnas av ett läkemedel. Men det innebär också att mer pengar behövs till diagnostik, för även den kan kosta mycket.

Lokalt i Skåne påverkas ekonomin för cancervården av att universitetssjukhuset går back en halv miljard kronor. Budgeten för cancerläkemedel är år 330 miljoner kronor 2011, men det finns ett krav på 10 procents minskning för 2012.

Visserligen sparar man en del när patenten på några läkemedel går ut och man använder biosimilars. Men det räcker inte.

– Nu kommer ipilimumab och vemurafenib mot maligna melanom, liksom nya läkemedel mot prostatacancer, KML, lungcancer, äggstockscancer plus en ökad användning av trastuzumab och bevacizumab. Det är en svår nöt att knäcka, sade Nils Wilking.

Ett sätt att planera är att man samarbetar med andra regioner för att kartlägga framtida kostnader för nya läkemedel, men också att jämföra gamla läkemedel med nya.

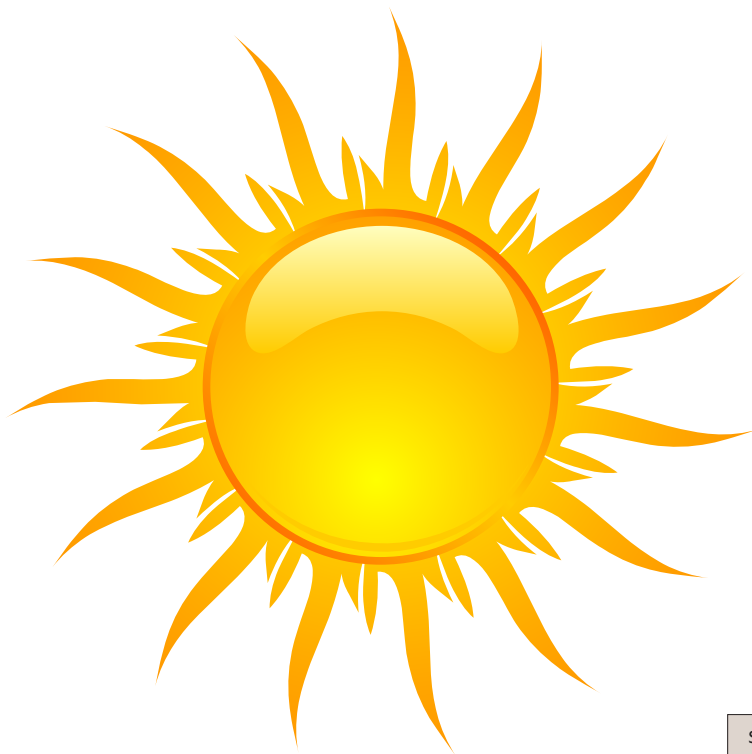
– Vi beräknar hur mycket ett läkemedel kostar per månad i bättre överlevnad. För ipilimumab skulle det innebära 113 000–192 000 kr beroende på vilka data man använder. För vemurafenib skulle kostnaden bli 170 000 kronor med det amerikanska priset på läkemedlet, sade Nils Wilking.

Och vilken plats har de nya läkemedlen mot melanom framöver?

– Det finns några frågor som avgör detta. Vilket värde får man för pengarna? Hur ser långtidsöverlevnaden ut? Resistens mot BRAF- och MEK-hämmare? Och vi måste samla in mycket data för de individuella patienterna? De bästa lösningarna måste finnas i en dialog mellan vården och industrin, sade Nils Wilking.

#### REFERENSER

1. N Engl J Med 2011; 364:2517-2526



STEN ERIK JENSEN, MEDICINJOURNALIST

