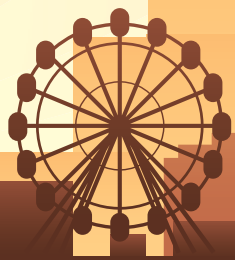


NYA LÄKEMEDEL PÅ ASCO 2014

Framsteg inom immunterapi



Det stora ASCO-mötet i Chicago i juni bjöd på positiva uppdateringar från en serie immunterapistudier. Ett antal lovande tidiga kombinationsbehandlingar presenterades också. Flera av dessa använde nya angiogenesriktade läkemedel. Makrofager introducerades som potentiella målceller för cancerbehandling. Ett urval av presentationerna inom dessa områden refereras här av professor **Arne Östman**.

Det årliga ASCO-mötet hölls i juni. Från tumörbiologiskt perspektiv är det uppmuntrande att se att framgångsrik läkemedelsutveckling nu sker inom en serie områden som alla har sitt ursprung i experimentell forskning.

Läkemedel riktade mot tillväxtfaktorsignalering i tumörceller är nu mycket etablerade. Antiangiogena läkemedel

finns på plats, och fler är på väg. Immunmodulering har dominerat ASCO de senaste åren, en belöning för flera decenniers studier av tumörimmunologi. Nytt för i år var rapporter med de första makrofagriktade cancerläkemedlen. Den stora variationen mellan tumörer som blivit tydlig av senaste årens stora projekt med DNA-sekvensering möter behandlingsutvecklingen i biomarkörstu-

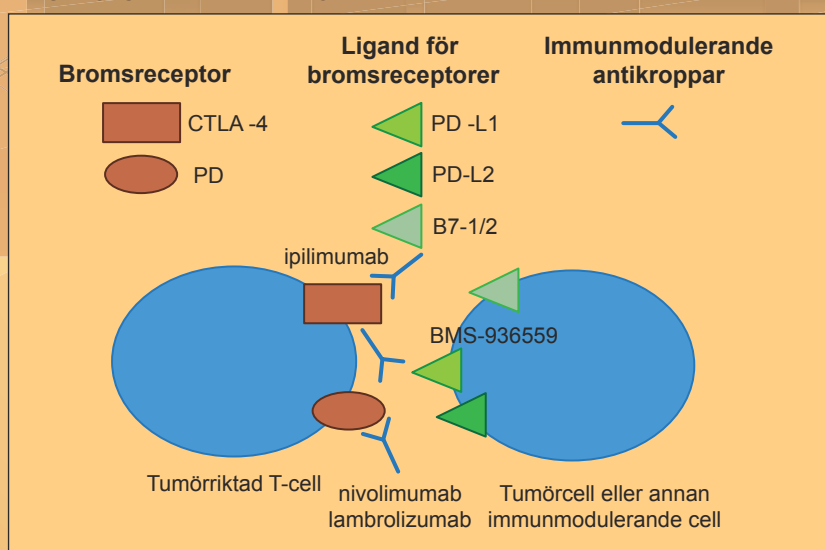
dier som syftar till att optimera matchning av patient och läkemedel.

Ett personligt urval av några av mötets presentationer diskuteras nedan. För mer detaljerad information hänvisas till den öppna och sökbara databasen med mötesabstrakt (<http://meetinglibrary.asco.org/abstracts>).

Från svenskt håll fanns det också skäl att notera och glädjas åt uppmärksamhe-

och kombinationsbehandlingar

IMMUNMODULERANDE ANTIKROPPAR



ten runt det nya prostatacancerläkemedlet alpharadin. Läkemedlet är nu godkänt efter en lång tids utveckling där Sten Nilsson, Radiumhemmet, Karolinska institutet haft en ledande roll^{1,2}.

IMMUNMODULERANDE ANTIKROPPAR

De senaste åren har ASCO dominerats av genombrott inom immunterapibehandlingar av melanom med antikroppar rik-

Figur 1. Schematisk bild av immunmodulerande antikroppar. De nya immunmodulerande antikropparna verkar genom att motverka "immunbromsande" signalering i T-celler som orsakas av olika cellytereceptorer, inklusive CTLA-4 och PD1. Dessa receptorer kontrolleras av cellyteproteiner, som till exempel PD-L1/L2 och B7-1/2, som finns på tumörceller eller andra immunregulatoriska celler. De nya antikropparna är antingen riktade mot de immunhämmande T-cellsreceptorerna eller deras ligander.

tade mot olika immunmodulerande proteiner (figur 1). Till huvudstudierna hör presentationerna av långtidseffekterna av ipilimumab som blockerar den immunhämmande receptorn anti-CTLA³, flera tidiga studier med antikroppar riktade mot signalvägen PD1^{4, 5, 6} och fjolårets stora nyhet: de första resultaten med kombinationsbehandlingar med antikroppar riktade mot CTLA4 och PD1⁷. På årets möte rapporterades uppdateringar inom samtliga dessa områden.

- Två uppmärksammade presentationer (abstrakt 9001, 9002) redovisade uppföljningsdata på monoterapistudier med PD-1-antikroppar i melanom: nivolumab och MK-3475/pembrolizumab. Huvudfynden från de två studierna är sammanfattade i tabell 1 och inkluderar för de båda antikropparna mer än 60 procent ettårsöverlevnad. Pembrolizumab prövas även i flera andra tumörtyper. En studie i lungcancer (abstrakt 8007) noterade cirka 30 veckors progressionsfri överlevnad och 26 procent responsfrekvens. En fas III-studie är förberedd med första inkludering av patienter under hösten 2014.

Uppdateringarna från kombinationsstudien med nivolumab och ipilimumab innefattade längre uppföljningsdata och kunde, baserat på en analys av 53 patienter, rapportera 43 procent svarsfrekvens och en anmärkningsvärd tvåårsöverlevnad på 79 procent (abstrakt 9003). Värt att notera är att de goda terapieffekterna åtföljs av krävande biverkningsmönster. Tidiga resultat från bruk av denna kombination i njurcancer rapporterades också (abstrakt 4504). Resultaten var bättre än vad som setts i tidigare monoterapistudier med immunstimulerande antikroppar i njurcancer och en fas III-studie planeras.

En serie presentationer diskuterade också biomarkörer utan att ännu kunna redovisa data färdiga för kliniskt bruk. Flera studier noterade statistiska samband mellan effekter av PD1- eller PD-L1-antikroppar, men andelen "responders" bland PD1-negativa tumörer var i allmänhet alltför hög för att denna markör skulle kunna användas för att exkludera patienter från behandling.

ANTIANGIOGEN BEHANDLING

- Flera presentationer rapporterade om

MONOTERAPISTUDIER MED PD-1-ANTIKROPPAR I MELANOM

	nivolumab	pembrolizumab
Antal patienter	107	411
(ipilimumabbehandlade vs obehandlade)	(107/0)	(190/221)
Svarsfrekvens	32%	34%
Median progressionsfri överlevnad	3,7 månader	5,5 månader ännu ej nådd
Median överlevnad	17,3 månader	(> 24 månader?)
Ettårsöverlevnad	63%	69%
Grad 3-4 biverkningar	5%	12%

Tabell 1. Jämförande sammanställning av resultat med nivolumab och pembrolizumab vid melanom. Tabellen baserad på presentation av J S Weber.

”Förhoppningar har skapats om att blockering av tumörstimulerande makrofager, eller stimulering av antitumoral makrofager, kan utvecklas till nya behandlingsstrategier.”

försök att hitta markörer som identifierar undergrupper av patienter med störst nytta av antiangiogen behandling. Större studier inom detta område gällde effekterna av den VEGF-riktade antikroppen bevacizumab i glioblastom och ovarialcancer (abstrakt 2001 och 5009). I både fallen kunde man notera stor skillnad av nyttan av bevacizumab inom undergrupper patienter som definierats genom genexpressionsanalys av tumören.

GBM-studien är baserad på analyser av tumörer från patienter i en tidigare fas III-studie med bevacizumab (AvaGlio). Studien noterade en signifikant positiv effekt av bevacizumab på överlevnad i en av undergrupperna, den proneurala gruppen (abstrakt 2001). En liknande analys av tumörer från ICON7-

studien i ovarialcancer konstaterade störst nytta av bevacizumab i en tidigare identifierad mesenkymal undergrupp av ovarialcancer (abstrakt 5509).

Förhoppningsvis kommer dessa fynd att motivera till nya prospektiva studier som särskilt undersöker nyttan av bevacizumab i dessa tumörundergrupper. Andra studier undersökte möjligheten att använda olika avbildningstekniker för att tidigt identifiera patienter med nytta av anti-VEGF-behandling. Abstrakt 2008 rapporterade om samband mellan nytta av bevacizumab och behandlingsinducerade förändringar i MRI-mönster.

- Antiangiogena läkemedel som hittills godkänts verkar genom blockering av VEGF-systemet. Från tumörbiologistudier är det väl känt att tumörangiogenes drivs av en serie olika faktorer och det är därför motiverat att pröva läkemedel riktade mot andra kärlstimulerande tillväxtfaktorer.

Trebananib är ett läkemedel som blockerar angiopoietin 1 och 2, faktorer som stimulerar kärlbildning genom att aktivera receptorn Tie2. Signifikanta effekter av trebananib på progressionsfri överlevnad har tidigare rapporterats i en randomiserad fas III-studie i ovarialcancer.

På årets möte rapporterades en fas II-studie i bröstcancer där trebananib kombinerats med trastuzumab och paklit-

axel för tidigare obehandlad HER2-positiv metastatisk bröstcancer (abstrakt 502). De tidiga lovande resultaten med trebananib antyder möjlighet att ta denna nya antiangiogena kombinationsbehandling vidare till större studier.

POSITIVA KOMBINATIONSBEHANDLINGAR

Tumörbiologiska studier har sedan lång tid föreslagit nyttan av olika kombinationsbehandlingar med läkemedel med komplementära verkningsmekanismer. De senaste åren har dessa idéer förverkligats i form av nya godkända behandlingar. Kombinationsbehandling med de två olika HER2-riktade antikropparna pertuzumab och trastuzumab är godkänd för bröstcancer och kombination av BRAF- och MEK-hämmare är godkänd för melanom^{8,9}.

- Bland de mest positiva fynden på årets ASCO var en serie lovande fas II-studier med olika typer av kombinationsbehandlingar. Ovan har redan nämnts CTLA4- och PD1-blockerande antikroppar i melanom och njurcancer och HER2/antiangiogenes-kombinationen i bröstcancer.

Andra studier rapporterade om angiogeneshämmare tillsammans med PARP-hämmare eller EGFR-hämmare. Abstrakt 5500 beskrev en randomiserad fas II-studie i ovarialcancer där en kombination med PARP-blockering (olaparib) och angiogeneshämning (cediranib) visade signifikant bättre resultat än enbart PARP-blockering med avseende på progressionsfri överlevnad. I en randomiserad fas II-studie på EGFR-muterad lungcancer fann man liknande tilläggsnytta av angiogenesblockering genom bevacizumab när det användes tillsammans med EGFR-hämmande erlotinib (abstrakt 8005).

- En serie abstrakter väckte också nya förhoppningar för BRAF-muterad kolorektalcancer som tidigare visat sig okänslig för RAF-hämmare. Prekliniska studier har visat goda effekter av en kombination av EGFR- och RAF-hämmare i modeller av RAF-muterad kolorektalcancer¹⁰. Dessa modellbaserade fynd fick preliminärt stöd i mindre studier som alla visade acceptabel toxicitet och tidiga signaler av klinisk effekt när BRAF-hämmare kombinerades med EGFR-blockerande antikroppar som pa-

EGFR-HÄMMARE SOM BLOCKERAR EGFR MED T790M-MUTATIONEN

	Svarsfrekvens		Progressionsfri överlevnad
	T790M-positiva	T790M-negativa	
HM61713	32%	28 %	4,3 månader
CO-1686	58%	?	> 4 månader
AZD 9291	65 %	22 %	> 4 månader

Tabell 2. Jämförande sammanställning av resultat med nya EGFR-hämmare vid EGFR-muterad lungcancer. Tabellen baserad på presentation av T J Lynch.

nitumumab eller cetuximab (abstrakter 3514–3516).

Ytterligare en typ av kombinationer värd att notera för sitt principiella nyhetsvärde är kombinationen av blockering av cellsignalering (RAF- eller MEK-hämning) och samtidig stimulering av immunsystemet med immunterapi. Abstrakt 2511 rapporterade i detta sammanhang en fas I-studie med immunstimulerande CTLA4-antikropp (ipilimumab) tillsammans med BRAF-hämmaren dabrafenib i BRAF-muterat melanom. Studien fokuserade på biverknings-effekter och etablerade att kombinationen förtjänade att prövas i större studier.

NYA HÄMMARE FÖR LUNGCANCER

Cirka 10 år har gått sedan de första studierna publicerades som visade den starka kopplingen mellan förekomst av EGFR-mutationer och nytta av EGFR-hämmare i lungcancer. Flera fas III-studier har sedan dess genomförts med första generationens EGFR-hämmare (erlotinib och gefitinib) som har visat effekter på progressionsfri överlevnad och etablerat denna behandling.

Framsteg har även gjorts när det gäller förståelse av resistensutveckling som har kunnat utnyttjas för utveckling av nya EGFR-hämmare. En särskild session ägnades åt abstrakt som beskrev de första studierna med tre nya EGFR-hämmare (HM 61713, CO-1686 och AZD 9291) som blockerar EGFR med T790M-mutationen som är en av de vanligare orsakerna till resistens (abstrakter 8009–8011).

Samtliga tre substanser visade effekter i patienter som tidigare utvecklat

okänslighet för EGFR-hämmare. Svarsfrekvenser varierade mellan cirka 30 och 65 procent hos patienter med EGFR T790M-positiva tumörer, medan mindre effekter (10–20 procent svarsfrekvens) observerades i andra EGFR-TKI-behandlade patienter. Studierna var ännu för tidiga för att kunna rapportera mogna uppföljningsdata men med tillgänglig information tycktes effekterna av CO-1686 och AZD 9291 något bättre (tabell 2).

- Sedan något år är fusionsproteinet ALK ett validerat målprotein för behandling med crizotinib av den undergrupp på cirka 5 procent av lungcancerfall som uppvisar en aktiverande translokation av denna tyrosinkinasreceptor. Som med EGFR finns även för detta målprotein nu nya, eventuellt mer effektiva, substanser. Abstrakt 8003 gav en uppdaterad version av en studie med ALK-hämmaren ceritinib (LDK378) som publicerades under våren i NEJM (ref), och som föranlett att detta läkemedel godkänns för ALK-resistenta eller ALK-intoleranta fall av ALK-muterad lungcancer. Studien rapporterade effekter i tidigare crizotinibbehandlade patienter med amplifiering av EML-ALK eller den vanligaste sekundärmutationen (L1196M). Bland crizotinibnaiva fall erhöles 61 procent 12 månaders progressionsfri överlevnad och 66 procent svarsfrekvens.

Den efterföljande diskussionen poängterade de starka effekterna och efterlyste framtida sida-vid-sida-studier med crizotinib och ceritinib. Den höga kostnaden för ceritinib noterades också.

ADJUVANT-STUDIER

De senaste tio åren har sett en uppmuntrande och dynamisk utveckling när det gäller nya cancerläkemedel som godkänts för bruk vid metastatisk sjukdom. Vid sidan om detta kan det angående adjuvant behandling noteras att det fortfarande endast är trastuzumab, för HER2-positiv bröstcancer, och imatinib, för GIST, som är godkända. Flera av de nya läkemedlen har prövats i nu avslutade stora fas III-studier av adjuvant behandling, men har funnits sakna påvisbar effekt. Studier med bevacizumab i bröst- och kolorektalcancer hör till de mer uppmärksammade negativa studierna.

- Tyvärr noterades även i år en serie stora adjuvantstudier med negativt utfall, bland annat med sorafenib i levercancer (abstrakt 4006) och med bevacizumab i bröstcancer (abstrakt 500). Den senare var den tredje stora adjuvanta bröstcancerstudien med bevacizumab med negativt resultat.

- Ett undantag från serien av negativa adjuvantstudier rapporterades i en melanomsession där resultat presenterades från en studie som jämförde ipilimumab med placebo för behandling av melanom stadium III efter kirurgi. Studien omfattade 951 patienter och kunde redovisa positiva data med avseende på återfallsfri överlevnad (26,1 månader jämfört med 17,1 månader). Komlicerande data som också redovisades inkluderade fem fall av behandlingsrelaterad död och 52 procent avbruten behandling på grund av biverkningar i ipilimumabgruppen.

- Inom lungcancerområdet rapporterades resultat där erlotinib jämfördes med placebo i en studie i lungcancer stadium IB-IIA efter komplett resektion. Studien inleddes 2006 och rekryterade även patienter utan EGFR-mutationer. Studien var negativ med avseende på sitt primära effektmått sjukdomsfri överlevnad (DFS) i den totala studiepopulationen. Anmärkningsvärt var dock att de i en separat analys av fallen med EGFR-mutationer (n=161) noterade att erlotinib-behandlade uppvisade en ökning av medianöverlevnad med 18 månader

(28,5 jämfört med 46,4 månader). Ytterligare preliminärt stöd för nytta av erlotinib för adjuvant behandling av EGFR-muterad lungcancer gavs i abstrakt 2014 som i en enarmad studie rapporterade 89 procent tvåårsöverlevnad.

Förhoppningsvis kan randomiserade studier, som redan vid planeringen begränsat rekryteringen till EGFR-muterade fall bekräfta dessa lovande men preliminära fynd.

MAKROFAGBLOCKERANDE LÄKEMEDEL

Inom tumörbiologin är studier av makrofagers effekter på tumörväxt nu ett etablerat område. Studier i olika tumörmodeller har visat på förekomst av funktionellt skilda undergrupper av makrofager som antingen kan stimulera eller förhindra tumörväxt genom att påverka de maligna cellerna, tumörkärnen eller andra immunceller. Analyser av större serier av tumörer har även visat att karakterisering av mängd och typ av makrofager som finns i tumörer kan ge prognostisk information. Förhoppningar har därför skapats om att blockering av tumörstimulerande makrofager, eller stimulering av antitumorala makrofager, kan utvecklas till nya behandlingsstrategier.

- Den bäst karakteriserade tillväxtfaktorn som reglerar makrofager är CSF1 som verkar genom att aktivera CSF1-receptorn som är en tyrosinkinaserceptor. På årets ASCO-möte publicerades några av de första studierna med läkemedel som blockerar denna receptor.

Två studier redovisade effekter av CSF1R-blockering i "pigmented villonodular synovitis" (PVNS), en form av "giant cell tumor", som kännetecknas av en translokation som leder till överproduktion av CSF1 och stor makrofaginfiltrering i tumören. Abstrakt 10503 redovisade kraftiga effekter av en ny tyrosinkinashämmare, PLX3397, effektiv mot CSF1-receptorn. Den andra PVNS-studien (abstrakt 10504) beskrev en ny CSF1R-blockerande antikropp som gav minskning av tumörstorlek i tio fall av tio. En tidigare version av denna rapport finns också publicerad i *Cancer Cell*¹¹.

Förhoppningsvis kommer dessa tidiga "proof-of-concept"-studier att följas av fler studier där effekten av makrofagblockering kan prövas i vanligare tumörtyper.

REFERENSER

1. Sartor, O., et al., Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(7): p. 738-46.
2. Nilsson, S., et al., Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol*, 2007. 8(7): p. 587-94.
3. Hodi, F.S., et al., Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2010. 363(8): p. 711-23.
4. Brahmer, J.R., et al., Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*, 2012. 366(26): p. 2455-65.
5. Hamid, O., et al., Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med*, 2013. 369(2): p. 134-44.
6. Topalian, S.L., et al., Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*, 2012. 366(26): p. 2443-54.
7. Wolchok, J.D., et al., Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2013. 369(2): p. 122-33.
8. Flaherty, K.T., et al., Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*, 2012. 367(18): p. 1694-703.
9. Baselga, J., et al., Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 2012. 366(2): p. 109-19.
10. Prahallad, A., et al., Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature*, 2012. 483(7387): p. 100-3.
11. Ries, C.H., et al., Targeting Tumor-Associated Macrophages with Anti-CSF-1R Antibody Reveals a Strategy for Cancer Therapy. *Cancer Cell*, 2014. 25(6): p. 846-59.

