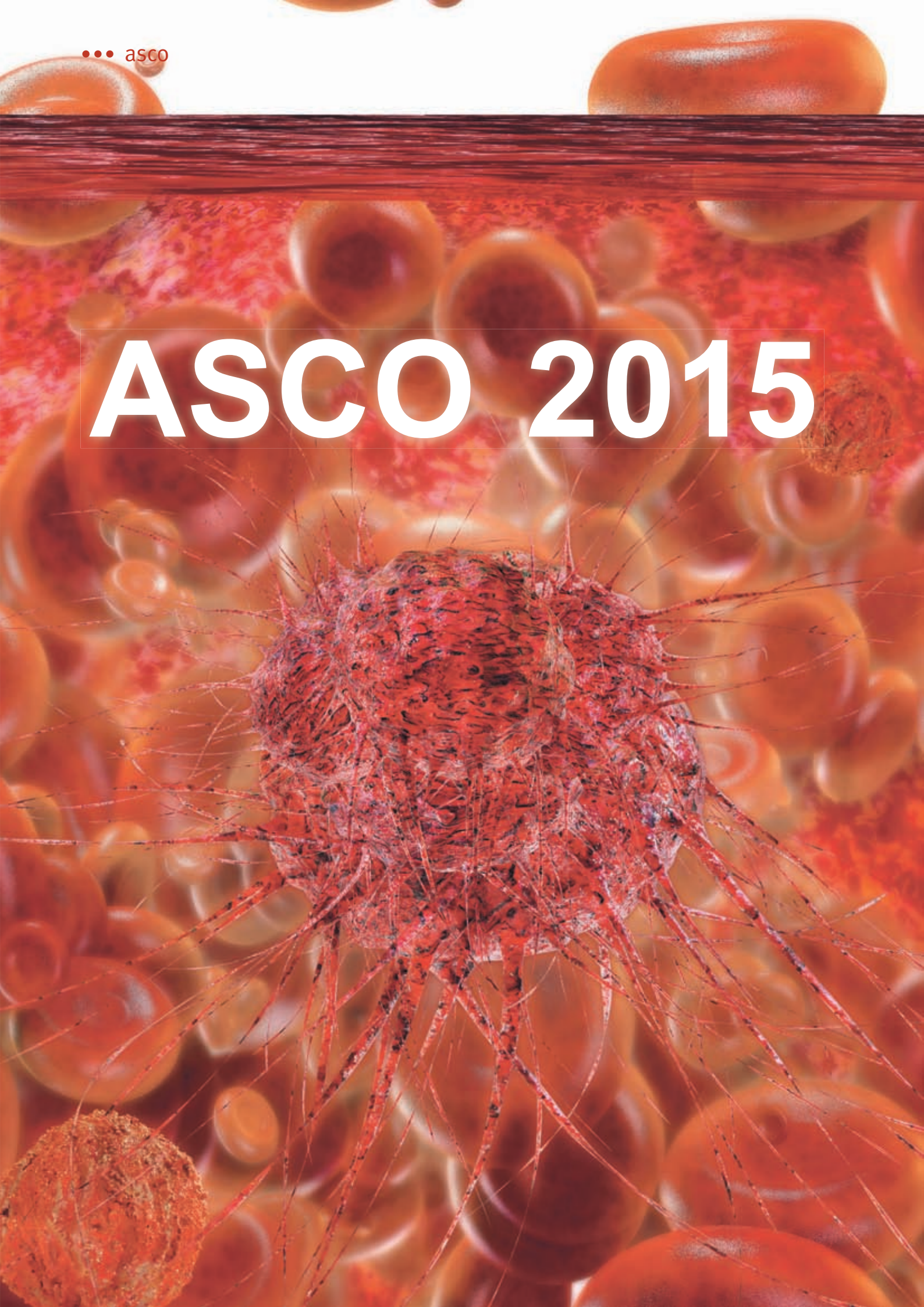


ASCO 2015



På årets ASCO redovisades många nya och lovande resultat med PD1 hämmare. Förutom vid melanom kan man nu använda detta läkemedel vid lungcancer. **Arne Östman**, Professor i molekylär onkologi, Cancer Centrum Karolinska, avd. för onkologi-patologi, Karolinska Institutet, berättar om de senaste studierna.

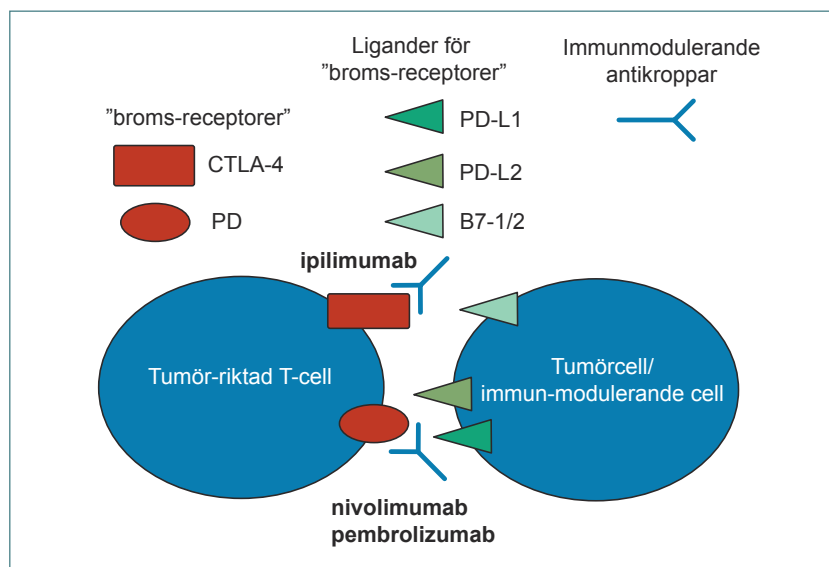
Lovande fynd med PD1-antikroppar rapporterades också från svårbehandlade tumörtyper som huvud/hals-cancer och lever-cancer. DNA-reparationsförmåga, mutationsmängd och b-cateninsignalering rapporterades som nya biomarkörkandidater för att förbättra urval av patienter för immunterapi-behandlingar. En positiv fas III studie i bröstcancer med CDK4/6 hämmare bekräftade cellcykel-proteiner som "drug-targets". Diskussionerna om kostnadseffek-

tivitet av nya läkemedel intensifieras och hördes i år också på plenar-sessionen.

PD1-HÄMMARE I MELANOM

Framsteg med immunaktivering i melanom har dominerat senaste årens ASCO med rapporter om effekter efter antikroppsmedierad aktivering av de immunbromsande proteinerna CTLA4, PD1 och PD-L1 med antikroppar (Fig. 1). Årets möte sammanfattade framsteg under året och presenterade nya resultat.

IMMUNAKTIVERANDE ANTIKROPPAR



Figur 1. De nya immunstimulerande antikropparna verkar genom att aktivera T-celler riktade mot tumör-antigen. Aktiveringen sker genom blockering av "broms-receptorer" på T-cellerna. De nu godkända antikropparna är riktade mot två olika bromsreceptorer; CTLA (ipilimumab) och PD1 (nivolumab och pembrolizumab).

Sedan förra årets ASCO-möte har två nya läkemedel godkänts baserat på tidigare presenterade studier. Pembrolizumab (riktat mot PD1) godkändes i september 2014 av FDA för andra-linjens behandling av patienter som tidigare fått ipilimumab. Några månader senare godkände FDA en annan PD1-antikropp, nivolumab, för samma indikation. I båda fallen gav FDA godkännande med villkoret att effekter skulle bekräftas i randomiserade studier. Under vintern har också resultat publicerats från en randomiserad första-linjes studie, begränsad till patienter utan BRAF mutationer, där nivolumab jämfördes med dacarbazine¹. Stora skillnader i ettårsöverlevnad noterades till fördel för nivolumab (73% jämfört med 42%).

Under våren har också resultaten publicerats från den första randomiserade jämförelsen mellan en CTLA4 antikropp (ipilimumab) och en PD1 antikropp (pembrolizumab)². I denna jämförelse visade PD1-antikroppen signifikant bättre effekter än ipilimumab både med avseende på 6-månaders progressionsfri sjukdom (PFS) och ettårsöverlevnad. Uppdateringar om monoterapi med pembrolizumab redovisades på mötet (abstrakt 9005), som rapporterade nya resultat från en utvidgad fas 1-studie med längre uppföljningsdata. Imponerande siffror visades med 49% tvåårs total överlevnad (OS) i hela studiegruppen och 60% tvåårs-överlevnad i gruppen som fått pembrolizumab som första-linje-behandling. Preliminära analyser visade också liknande effekter hos patienter med eller utan BRAF mutationer.

FÖRSTA FAS III STUDIEN MED KOMBINATIONER AV IMMUN-ANTIKROPPAR

Stora ASCO-nyheten för två år sedan var första resultaten från en fas I-studie med kombinationsbehandling med CTLA4- och PD1-antikroppar. Studien presenterades senare i *The New England Journal of Medicine* (NEJM) och redovisade 65% responsfrekvens³. En fas II kombinationsstudie rapporterades i våras i

NEJM med liknande responsfrekvenser och därutöver 22% kompletta responser och cirka 60% ettårs PFS⁴. Ännu publicerade resultat från ASCO 2014 visade 79% tvåårsöverlevnad i fas 1-studien (ASCO 2014, abstrakt 9003). Förväntningarna var därför höga på årets plenarsession när resultaten presenterades från en fas III studie som jämförde två monoterapier (nivolumab och ipilimumab) med en kombinationsbehandling (abstrakt LBA1).

I enlighet med tidigare studier var PD1-blockering mer effektivt än CTLA4-blockering enligt PFS-analyser (HR 0.57 (nivolumab vs ipilimumab)). Kombinationen visade ytterligare bättre effekt jämfört med ipilimumab (HR 0.42). Studien saknade power för en signifikant jämförelse mellan kombinationsbehandling och nivolumab enbart, men kombinationen visade numeriskt bättre PFS i totalstudiegruppen (hr 0.74). Explorativa undergruppsstudier antydde en särskild nytta av kombinationsbehandling i PDL1-negativa tumörer. Presentationen bekräftade också tidigare studiers fynd med en stor ökning av biverkningar i kombinationsgruppen jämfört med behandlingen med endast nivolumab. Studien är nu också publicerad i NEJM⁵.

LUNGCANCER NY INDIKATION FÖR IMMUN-STIMULERANDE ANTIKROPPAR

Efter registreringarna av immunaktiverande antikroppar i malignt melanom blev lungcancer i våras den andra godkända indikationen för de nya immunterapierna. FDA godkände då PD1 antikroppen nivolumab som andra-linjesbehandling för "squamous NSCLC" baserat på en randomiserad andra-linje studie som jämförde antikroppen nivolumab med docetaxel. Studieresultaten, baserade på 272 fall, redovisades under mötet (abstrakt 8009) och publicerades också nyligen i NEJM⁶. Ett av huvudfynden var en ökning i ettårsöverlevnaden från 25% med docetaxel till 42% med nivolumab.

På mötet presenterades också resultat från en liknande studie på 582 patienter med "non-squamous NSCLC" som visade signifikanta fördelar med nivolumab jämfört med docetaxel också i denna lungcancertyp (abstrakt 109). I diskussionen av dessa två abstrakt noterades att fördelen med nivolumab, jämfört med docetaxel, var större i "squamous NSCLC".

Utöver dessa stora fas III studier redovisades också resultat med en PD-L1 antikropp (MPDL3280A) från fas II studier (abstrakt 8010). Baserat på de tidiga resultaten var effekterna särskilt goda i tumörer med högt PD-L1 uttryck. Ytterligare en NSCLC studie visade de första resultaten från en kombinationsbehandling, med idéer hämtade från melanomstudier, där PD1- och CTLA4-antikroppar kombinerades (abstrakt 8011). I detta fall användes en kombination av pembrolizumab och ipilimumab som gav svarsfrekvenser som översteg de som noterats i tidigare rapporterade kombinationer med ipilimumab och nivolumab i lungcancer.

TIDIGA SIGNALER FRÅN IMMUNTERAPISTUDIER I HUVUD/HALS- OCH LEVERCANCER

För närvarande är EGFR-antikroppen cetuximab det enda nya läkemedlet som tillkommit för behandling av huvud/hals-cancer de senaste tio åren. Effekterna bedöms som måttliga och biomarkörer saknas fortfarande för ett bättre urval av patienter. Förhoppningar om att immun-terapi kan komma att spela en roll även för denna tumörtyper väcktes av en utvidgad fas I-studie med pembrolizumab (abstrakt 6008).

Studien omfattade 132 fall och för 99 av dessa rapporterades resultat gällande behandlingseffekter. Stabil sjukdom noterades i mer än 30% av fallen och responsfrekvensen uppgick till cirka 20%, vilket är högre än vad som noterats i cetuximab-behandling. Enligt tillgängliga data verkade antikroppens effektivitet oberoende av HPV-status. Fas III studier

pågår nu med pembrolizumab i denna tumörtyp.

Levercancer är en annan mycket svårbehandlad tumörtyp där det enda godkända läkemedlet är sorafenib som i huvudsak har en anti-angiogen och anti-stromal verkningsmekanism. Effekter av CTLA4-antikroppen ipilimumab i levercancer har redovisats tidigare och följdes på årets möte av en rapport med PD1 antikroppen nivolumab. Bland 39 patienter noterades cirka 20% responsfrekvens, 50% stabil sjukdom. Effekterna syntes i tumörer oavsett tidigare virusinfektion. Större studier är att vänta angående denna behandling.

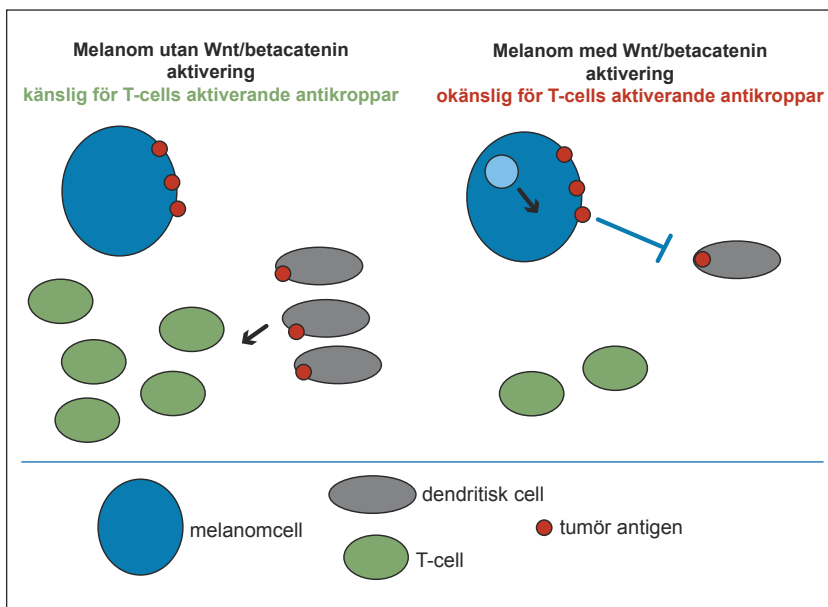
DNA-REPARATIONSDEFEKTER OCH BETACATENIN-SIGNALERING ÄR NYA POTENTIELLA IMMUN-TERAPI BIOMARKÖRER

Tillsammans med de många immunterapistudierna pågår en mängd aktiviteter för att identifiera biomarkörer som kan identifiera tumörer där de nya antikropparna gör störst nytta. Många av dessa undersöker samband mellan uttryck av PDL1 – en av liganderna för PD1 – och effekt. Resultaten är hittills motsägelsefulla och sambandens styrka varierar mellan tumörtyper, tekniker som används för PDL1bestämning och olika immunterapi.

Bortom dessa studier finns andra intressanta öppningar. Studier som publicerats senaste året i NEJM och Science har visat kopplingar mellan "mutationsmängd" och nytta av immun-antikroppar i melanom och lungcancer⁷⁻⁸. Sambandet har förklarats med hypotesen att ökad mängd mutationer skapar fler nya tumör-antigen vilket ökar tumörernas förmåga att bilda tumörriktade T-celler som kan aktiveras med antikroppar.

Ett uppmärksammat arbete på mötet, nu också publicerat i NEJM⁹, utvidgade denna hypotes genom att undersöka om undergruppen av colorektalcancer med nedsatt DNA-reparationsförmåga, uppvisar en särskild känslighet för immunaktiverande antikroppar (abstrakt 100).

BETA-CATENIN SIGNALERING I MELANOMCELLER MINSKAR T-CELLS REKRYTERING GENOM MINSKAD REKRYTERING AV DENDRITISKA CELLER.



Figur 2. Rekrytering och utveckling av tumörriktade T-celler kräver antigen-presenterade celler, inklusive dendritiska celler. Analyser av melanomprover, tillsammans med djurförsök, visar att melanomceller med aktiverad betacatenin-signalering kännetecknas av minskad T-cellsinfiltration i tumören som i sin tur är orsakad av en minskad rekrytering av dendritiska celler.

Studien jämförde effekten av pembrolizumab i tre patientgrupper; colorektal cancer med defekt DNA reparation, övriga tumörer med defekt DNA reparation och colorektal cancer med intakt förmåga till DNA reparation. I de två grupperna med defekter i DNA reparation noterades en responsfrekvens på 40 % och 70 % medan colorektal-gruppen med intakt DNA reparationsförmåga inte visade något fall med respons. Förhoppningsvis kan dessa samband bekräftas i fortsatta studier och uppmuntra till framtida studier som särskilt rekryterar patienter med DNA-reparationsdefekter, vilka även finns i andra tumörtyper.

En annan biomarkörrelaterad studie som diskuterades på mötet utgick från den stora variation som noteras bland melanom, både med avseende på tumör-cells infiltration och terapeutisk effekt efter behandling med immun-antikrop-

par. Studien har publicerats i Nature och innehåller analyser av melanomvävnad från patienter och försök i djurmodeller som sammantaget visar att melanom med aktiverande mutationer i betacatenin-signaleringsvägen kännetecknas av låga nivåer av T-celler i tumörer och låg känslighet för immunaktiverande antikroppar¹⁰. Vidare studier kunde visa att "immun-defekten" i dessa tumörer hade sitt ursprung i dålig antigen-presentation av dendritiska celler och att känslighet för immun-antikroppar kunde återställas genom tillsats av sådana celler (Fig. 2). Förhoppningsvis öppnar dessa studier för nya strategier som ökar andelen tumörer som svarar på behandling med immunaktiverande antikroppar.

KOMBINATIONSBEHANDLINGAR AV BRAF-MUTERADE TUMÖRER

Identifieringen 2002 av aktiverande BRAF-mutationer i melanom lade grun-

”De positiva resultaten i melanom har uppmuntrat till studier med RAF-hämmare i andra tumör-typer med BRAF-mutationer, inklusive colorektalcancer.”

den för en serie kliniska studier som etablerade BRAF-blockering som en ny princip för behandling av malignt melanom. Två olika BRAF-hämmare, vemurafenib och dabrafenib, är nu godkända efter studier i melanom som påvisat överlevnadsvinster.

För att öka effekten har kombinations-behandlingar prövats där BRAF-hämmare används tillsammans med MEK-inhibitorer i malignt melanom. De senaste åren har studier publicerats som visar förbättrad effekt av kombinations-behandlingar. Mer mogna resultat redovisades i år (abstrakt 102) med fynd som också samma dag publicerades i Lancet¹¹. Studien visade signifikanta skillnader i ”overall survival” med 51% vs 42% tvåårs-överlevnad. Den publicerade studien avslutas med slutsatsen ”The improvement in overall survival establishes the combination of dabrafenib and trametinib as the standard targeted treatment for BRAF Val600 mutation-positive melanoma.”

De positiva resultaten i melanom har uppmuntrat till studier med RAF-hämmare i andra tumör-typer med BRAF mutationer, inklusive colorektalcancer. De första studierna som rapporterats tidigare gav endast svaga signaler. Fynd från pre-kliniska modeller har föreslagit att kombinations-behandlingar kan ge bättre effekt även i colorektalcancer. Stöd för detta presenterades i abstrakt 103 som undersökte effekten av BRAF-hämmare (dabrafenib) tillsammans med enbart MEK-hämmare eller med MEK-hämmare och EGFR-antikropp. Den fortfarande tidiga studien redovisade 26% respons med trippel-kombinationen jämfört med 10% i dubbel-behand-

lingen. Fortsatta studier är att vänta där även dubbel-kombinationen BRAF-hämmare och EGFR-antikropp kommer att prövas.

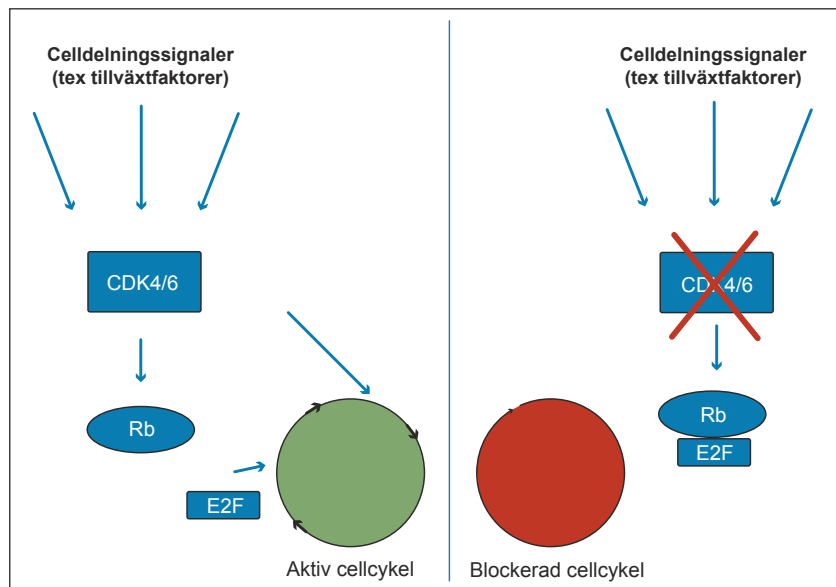
En tredje tumörtyper där BRAF-hämning har en möjlig plats är den undergrupp av lungcancer som uppvisar aktiverande BRAF-mutationer. Abstrakt 8006 redovisade tidiga resultat från en andra-linje fas II-studie på patienter med BRAF-mutationer där BRAF- och MEK-hämmare kombinerades. Jämfört med tidigare studier med enbart BRAF-hämmare, med svarsfrekvens på cirka 30%, noterades i denna tidiga kombinationsstudie en fördubbling av ”ORR” till 63%.

FÖRSTA POSITIVA FAS III STUDIEN MED CDK4/6-HÄMMARE

CDK4 och CDK6 är proteiner med nyckelroller i cellcykeln som driver cell-delning (Fig. 3). Baserat på en fas II studie i ER+ metastatisk bröstcancer, publicerad tidigare i år i Lancet Oncology¹², godkände FDA i april 2015 palbociclib som den första CDK4/6-hämmaren. Denna första-linje-studie på 165 patienter jämförde lentrozole enbart med lentrozole tillsammans med palbociclib och redovisade en ökning i PFS från 11,1 månad till 18,1 månader.

Ytterligare belägg för effekt av detta nya läkemedel rapporterades på ASCO mötet i abstrakt 502 som presenterade en första fas III data med palbociclib från en studie där CDK4/6 hämmaren prövades som tillägg till fulvestrant i ER+ metastatisk bröstcancer som erhållit tidigare endokrin behandling. Studien omfattade 521 patienter och beskrev som huvudfynd en ökning i PFS från 3,8 månader till 9,2 månader. Sam-

SCHEMATISK VERKNINGSMEKANISM FÖR CDK4/6-HÄMMARE.



3. Tillväxtfaktorer och onkgener stimulerar celledelning genom att aktivera cellcykeln. CDK4/6 är nyckelkomponenter i denna process. CDK4/6 verkar bland annat genom att fosforylera tumörsuppressorn RB vilket leder till frisättning av E2F och aktivering av cellcykeln.

ma dag som fynden presenterades på ASCO rapporterades också studien i NEJM¹³.

Sammantaget etablerar dessa studier CDK4/6 som ett nytt mål-protein för cancerbehandlingar. Sannolikt kommer de positiva fynden att uppmuntra till utveckling av fler läkemedel riktade mot cellcykel-kontrollerande proteiner. Det kan noteras att utvecklingen av denna nya läkemedelsklass har sitt ursprung i

grundläggande biologistudier, genomförda på jäst och sjöborre, som 2001 belönades med Nobelpris i medicin till Hunt, Nurse och Hartwell.

VÄRDET AV ALLT DETTA

Diskussioner om läkemedelskostnader och kostnadseffektivitet har funnits närvarande på ASCO och i svenska sammanhang de senaste åren. Den fortsatta introduktionen av dyra läkemedel ökar

angelägenheten av dessa frågor. Tydliga tecken på att dessa frågor växer var att ämnet i år framhävdes i flera presentationer på plenarsessionen. Organisationen ASCO har också publicerat ett vägledande dokument för fortsatta diskussioner i sin tidning JCO¹⁴. Intensifierade diskussioner är också att vänta i Sverige. Hälsoekonomer kan räkna med att vara efterfrågade. Förhoppningsvis får saksakal och effektdata en central plats i diskussionen. De nya läkemedlen ska då framstå inte bara som ökade kostnader utom också som de märkligheter de är; mer eller mindre komplicerade kemikalier, framtagna ur månghövdad forskning, som hos mycket sjuka människor leder till bot eller längre liv.

”Sammantaget etablerar dessa studier CDK4/6 som ett nytt mål-protein för cancerbehandlingar.”

ARNE ÖSTMAN, PROFESSOR I MOLEKYLÄR ONKOLOGI, CANCER CENTRUM KAROLINSKA, AVD. FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, ARNE.OSTMAN@KI.SE



www.medicininstruktioner.se

**Mer än 130 instruktionsfilmer inom 33 terapiområden*
– tillgängliga 24 timmar om dygnet**

**För dina patienter på
förskrivna behandling**



PATIENT

**För er inom vården
vid behandling på klinik**



SJUKVÅRDPERSONAL

* Akne – Akromegali – Akutläkemedel – Anemi – Andningshjälpmedel – Antibiotika – Astma/Kol/Allergi – Benskörhet – Blodpropp
Blödarsjuka – **Cancer** – Diabetes – Fertilitet – Glaukom – Gynekologi – Hudsjukdomar – Immunbrist – Laxermedel
Mage/Tarm – MS – Nagelsvamp – Njursjukvård – Parkinsons sjukdom – Potensproblem – Psoriasis – RA
Schizofreni – Smärta – Spondylartrit – Tillväxtstörning – Urologi – Ögonsjukdomar – Öron/Näsa/Hals



REFERENSER

1. Robert, C., et al., Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*, 2015. 372(4): p. 320-30.
2. Robert, C., et al., Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*, 2015. 372(26): p. 2521-32.
3. Wolchok, J.D., et al., Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2013. 369(2): p. 122-33.
4. Postow, M.A., et al., Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*, 2015. 372(21): p. 2006-17.
5. Larkin, J., et al., Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*, 2015. 373(1): p. 23-34.
6. Brahmer, J., et al., Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2015. 373(2): p. 123-135.
7. Snyder, A., et al., Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med*, 2014. 371(23): p. 2189-99.
8. Rizvi, N.A., et al., Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*, 2015. 348(6230): p. 124-8.
9. Le, D.T., et al., PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*, 2015. 372(26): p. 2509-20.
10. Spranger, S., R. Bao, and T.F. Gajewski, Melanoma-intrinsic beta-catenin signalling prevents anti-tumour immunity. *Nature*, 2015.
11. Long, G.V., et al., Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2015.
12. Finn, R.S., et al., The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2015. 16(1): p. 25-35.
13. Turner, N.C., et al., Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2015.
14. Schnipper, L.E., et al., American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options. *J Clin Oncol*, 2015.