



*”Patienter med spridd melanom-
sjukdom har nytta av behandling
med flera läkemedel i kombina-
tion.”*

En omfattande kartläggning av det genomiska landskapet vid primära och metastaserade melanom. Ny forskning om UVstrålningens betydelse för utveckling av melanom och positiva resultat av kombinationsbehandlingar var några av de nyheter som presenterades på Society of Melanoma Research (SMR) Congress 2015. **Johan Hansson**, Professor, överläkare, Kliniken för onkologi och patologi, Karolinska universitetssjukhuset berättar.

Nyheter inom MELANOMFORSKNING

Den årliga SMR Kongressen sammanfattar aktuell forskning inom preklinisk, translationell och klinisk melanomforskning. I år gick den av stapeln den 18-21/11 2015 i San Francisco. Konferensen återspeglar den snabba utvecklingen av ny forskning vid melanom och blir alltmer intressant. Årets konferens i San Francisco samlade över 900 deltagare.

De senaste 4-5 åren har många nya läkemedel för att behandla avancerat melanom godkänts i Sverige. Detta inkluderar både målsökande behandling med vemurafenib och dabrafenib (BRAF hämmare), trametinib och cobimetinib (MEK hämmare) samt kombinationsbehandling med dabrafenib och trametinib. Dessutom har nya immunologiska behandlingar införts med så kallade check-pointinhibitorer: ipilimumab (anti-CTLA4 antikroppar), nivolumab och pembrolizumab (anti-PD1 antikroppar) och FDA godkände nyligen ipilimumab som adjuvant behandling av patienter med stadium III melanom. I december 2015 godkändes även för första gången ett onkolytiskt genmodifierat virus talimogene laherparepvec (T-VEC) i Europa för behandling av disseminerat melanom.

MOLEKYLÄR KLASSIFICERING AV HUDMELANOM

Tidigare under året presenterades i tidskriften Cell data om melanomtumörer från det omfattande projektet The Cancer Genome Atlas (TCGA) Network.

Denna var den mest citerade studien under SMR-konferensen. Studien, Genomic classification of cutaneous melanoma, är av stor betydelse eftersom den representerar den mest omfattande kartläggningen av det genomiska landskapet vid primära och metastaserande melanom hittills. Baserat på analys av DNA, RNA och proteiner som uttrycks i dessa tumörer indelas melanom i 4 biologiska grupper baserat på deras mutationer, så kallade "driver onkgener". Dessa är av central betydelse för tumörutveckling och progression: BRAF-muterade, RAS-muterade, NF1-muterade och trippel-vildtyp. De fyra genomiska subtyperna är även av betydelse för val av målsökande behandling, men tycks inte vara starkt kopplade till prognos. Däremot har transkriptom- och proteom-analyser visat att patienter vars tumörer uttrycker immunrelaterade gener och LCK protein (markör för T celler) har en bättre prognos. Det är sannolikt att denna molekylära klassifikation utgör en grundsten för en mer omfattande molekylär klassifikation som kan bli av stor relevans för hur vi designar och analyserar data från kliniska studier framöver.

Alan H Shain, från San Francisco, presenterade nyligen publicerade resultat om molekylär evolution av melanomtumörer². Författarna har dissekerat och sekvenserat 150 olika områden från 37 paraffinfixerade primära melanom. De kunde identifiera olika områden i varje tumörbiopsi: områden med benignitets nevus, med "intermediär" prekursor för

ändring samt med fullt utvecklat melanom. De kunde se att solitära BRAF V600E mutationer hittades endast i områden med benigt nevus medan områden som klassificerades som intermediära dessutom kunde uppvisa NRAS mutationer eller mutationer i andra drivergener. I majoriteten av de intermediära prekursor-lesionerna och i områden med in situ melanom sågs mutationer i TERT (telomeras revers-transkriptas), vilket stödjer att detta är vanliga och tidigt uppträdande förändringar i melanocytära tumörer. Inaktivering av båda CDKN2A allelerna är däremot ett senare fenomen som förekommer enbart i invasiva melanom. Mutationer i PTEN och i TP53 hittades enbart i primära lokalt avancerade melanom med ökad tumörtjocklek över 1 mm. Totala antalet påvisade mutationer ökade successivt från benigna nevi, via intermediära områden till invasiva melanom, vilka har den högsta frekvensen punktmutationer av alla typer av maligna tumörer. Majoriteten av mutationerna visade tydliga UV-signaturer överensstämmande med att de är resultat av UV-skador i DNA. Detta bekräftar att UV-strålning har en effekt för både tumörinitiering och tumörprogression vid melanom. Däremot sågs ett ändrat antal genkopior enbart i invasiva melanom, vilket således kan utgöra en molekyllär markör för fullt utvecklade melanom.

PREDIKTIVA MARKÖRER

Vid konferensen presenterades studier med fokus på att förstå tumörbiologi och mekanismer bakom terapirespons och resistens. Det finns ett starkt intresse för att utveckla prediktiva biomarkörer/genomiska signaturer för målsökande behandling och immunoterapi. Målet är att kunna ge rätt behandling till rätt patient och förstå hur man skall kunna kombinera olika behandlingsalternativ för att få optimalt terapisvar och motverka resistensutveckling.

Ett exempel på detta är en studie presenterad av P-L Chen, från Houston, angående prediktiva markörer vid immuncheckpoint terapi. Man redovisade ett material där man tagit biopsier från melanomtumörer hos 53 patienter före och under behandling med ipilimumab. Man har tittat på gen- och proteinuttryck i dessa tumörer och jämfört pa-

tienter som har svarat, respektive inte svarat på behandling. Resultaten, som behöver konfirmeras i prospektiva studier, antyder att analys tidigt efter behandlingsstart med en panel av gener och proteiner (PD1, PDL1, LAG-3, CD8, CD4, PDL1) skulle kunna vara relevant som prediktiv markör.

Cirkulerande tumör DNA (ctDNA) i blod studeras allt mer som prediktiv markör. A Lee (Sydney) presenterade en studie där mutationsspecifikt DNA från 30 patienter med BRAF, NRAS, CKIT muterade tumörer analyserades före och under behandling med pembrolizumab (anti PD-1 antikropp). Man fann att avsaknad av påvisbart ctDNA vid behandlingsstart patienter var signifikant korrelerat till bättre tumörrespons 8 av 9 patienter (89 %), likaså var försvinnande av påvisbart ctDNA vecka 6 signifikant korrelerat till tumörrespons hos 7 av 8 patienter (88 %), medan ingen respons observerades hos övriga 10 patienter som hade kvarvarande ctDNA 6 veckor efter behandlingsstart. Dessa preliminära data talar för att ctDNA kan komma att vara användbart vid monitorering av patienter under immunterapi.

”Det finns ett starkt intresse för att utveckla prediktiva biomarkörer.”

KLINISKA STUDIER AV IMMUNTERAPI VID MELANOM

Anti-PD-1 antikroppar

Victoria Atkinson, från Sydney, presenterade uppdaterade data från den randomiserade fas III studien CheckMate-066. I studien randomiserades 418 patienter med avancerat BRAF-vildtyp melanom mellan första linje behandling med anti-PD-1 antikroppen Nivolumab versus DTIC. Tidigare hade publicerats

att överlevnad vid 1 år var bättre för nivolumab³. Nu presenterades att 2-års överlevnad med nivolumab var 58 % jämfört med 27 % för DTIC. Efter 15.1 månaders median-uppföljning hade medianöverlevnad ännu inte uppnåtts för patienter som fått nivolumab medan den var 11,2 månader i DTIC armen (HR, 0,43; 95 % CI, 0,33 - 0,57; P < 0,001). Dessutom redovisades att 13 % av patienterna från DTIC armen fått behandling Nivolumab efter progression, vilket kan ha förlängt överlevnaden i kontrollarmen. Median progressionsfri överlevnad var 5,4 månader med nivolumab versus 2,2 månader för DTIC (HR, 0,42; 95 % CI, 0,32 - 0,53; P < .001). Total responsfrekvens var 42,9 % med nivolumab jämfört 14,4 % med DTIC. Kompletta respons uppnåddes i 11 % av patienterna med nivolumab jämfört med 1 % för DTIC. Man såg många patienter med oväntat långa responser vid behandling med nivolumab och det tycks som att kurvan har nått en plattå. Biverkningsprofilen var bättre för Nivolumab jämfört med DTIC med grad > 3 biverkningar hos 13 % av patienter som fick Nivolumab versus 17 % av dem som fick DTIC. Vidare uppföljning av överlevnad kommer att visa långtidseffekterna av behandling med anti-PD-1 antikroppar.

KOMBINATIONSTERAPIER

Flera studier undersökte kombinationsterapi med anti-PD-1 hämmare och andra immunstimulerande läkemedel. Omid Hamid från Los Angeles presenterade preliminära data från Keynote-037, en fas I/II studie med epacadostat (IDO-1 hämmare) kombinerad med anti-PD-1 antikroppen pembrolizumab hos patienter med avancerat melanom. Total responsfrekvens var 53 % (varav 3 var kompletta remissioner). Sjukdomskontroll (komplett/partiell respons samt stabil sjukdom) med kombinationsbehandlingen var 74 %. Detta är dock mycket tidiga resultat från bara 19 patienter. Data för överlevnad och progressionsfri överlevnad finns inte ännu. Behandlingsrelaterade biverkningar överensstämde med tidigare rapporter för pembrolizumab, men där fanns ingen grad 4 biverkning eller dödsfall med kombinationen. En randomiserad fas III-studie för att undersöka kombinationen som första lin-

jens behandling jämfört med enbart pembrolizumab hos patienter med avancerat melanom skall starta under 2016.

Georgina Long, från Sydney, presenterade resultaten av MASTERKEY- 265, en fas Ib studie med pembrolizumab kombinerad med intratumoral injektioner av talimogene laherparepvec, ett onkolytisk genmodifierat herpesvirus, även kallat T-VEC. T-VEC är den första onkolytiska immunoterapi som godkänts av FDA och EMA i Europa. Denna kombination visade en total responsfrekvens på 56 % (varav 2 kompletta remissioner) i 16 patienter med tidigare obehandlat avancerat melanom. Dessutom hade ytterligare 13 % av patienterna stabil sjukdom (totalt var sjukdomskontroll ca 69 %). Data om överlevnad och progressionsfri överlevnad presenterades inte. Biverkningar var huvudsakligen av grad 1 och 2 och ingen dosbegränsande biverkning rapporterades. En dubbelblind fas III-studie med kombinationen planeras att starta 2016.

Georgina Long presenterade även resultat från Keynote-029 som inkluderade 72 patienter med avancerat melanom som följdes under 18 veckor. Patienterna behandlades med pembrolizumab 2 mg/kg och med låg dos ipilimumab (1 mg/kg). Ingen patient hade behandlats med immunoterapi tidigare. Bland behandlingsnaiva patienter (n = 63), var total responsfrekvens 57 % (4 % komplett remission). Bland dem som tidigare hade behandlats var responsfrekvensen lägre, 44 %. Sjukdomskontroll (responders plus stabil sjukdom) uppnåddes hos 79 % av patienterna. Mer än 90 % av patienterna upplevde behandlingsrelaterade biverkningar och 22 % bedömdes som allvarliga. Inga behandlingsrelaterade dödsfall har inträffade. Cirka en tredjedel av patienterna avbröt behandlingen, 19 % på grund av progression och 10 % på grund av biverkningar. Båda dessa studier bekräftade att kombinationsbehandling med anti PD-1 antikroppar och ytterligare immunläke-

medel kan vara tolerabel och leda till höga responsnivåer

KLINISKA STUDIER AV MÅLSÖKANDE BEHANDLING

Sandra Horning från Genentech presenterade uppdaterade resultat från den randomiserade fas III studien CoBRIM där cobimetinib (MEK hämmare) plus vemurafenib jämförts med vemurafenib ensam hos tidigare obehandlade patienter med BRAFV600-muterad avancerad melanomsjukdom⁴. 495 patienter randomiserades till behandling med vemurafenib plus cobimetinib (n = 247) eller vemurafenib plus placebo (n = 248). I de uppdaterade resultaten var median överlevnad 22,3 månader med kombinationen jämfört med 17,4 månader med vemurafenib ensamt (HR, 0,70; 95 % CI, 0,55–0,90; P = 0,005). 1-års respektive 2-årsöverlevnad med kombinationen var 74,5% och 48,3%. Median progressionsfri överlevnad med kombinationen var 12,3 månader jämfört med 7,2 månader

Hur säkerställer du att dina patienter tar sitt läkemedel på rätt sätt?

www.medicininstruktioner.se



**Instruktionsfilmer inom mer än 30 terapiområden
– pålitligt stöd 24 timmar om dygnet**

Vill du ha påminnelsekort till dina patienter?
Sänd ett mail till info@medicininstruktioner.se
Vi skickar dem kostnadsfritt till er klinik.



för enbart vemurafenib (HR, 0,56; P <0,001). Total responsfrekvens med kombinationen var 69,6 % jämfört med 50 % för vemurafenib enbart. Den kompletta responsfrekvensen i kombinationsarmen var 15,8 % jämfört med 10,5 % med vemurafenib och placebo (p <0,001). Mediandurationen för svar var 13,0 månader jämfört med 9,2 månader, med kombinationsbehandling respektive vemurafenib med placebo. Kombinationsbehandlingen gav färre rapporterade hudbiverkningar: skivepitelcancer 3 % vs 11 %, och keratoakantom <1% mot 8 %. Behandlingsrelaterade behandlingsavbrott i kombinationen och kontrollgrupperna var likartade vid 13 % respektive 12 %. Det inträffade sex dödsfall i samband med biverkningar i cobimetinib armen och tre i kontrollgruppen.

Georgina Long från Sydney, presenterade även en poolad analys av kombinerade resultat av fas-I-II studier och två randomiserade fas-III kliniska prövningar med över 600 patienter som behandlats med kombinationen dabrafenib + trametinib, med en median uppföljningstid på 20 månader^{5,6}. Totalt var 1-års överlevnad 74 % och 3-år överlevnad 53 %. Man analyserade kliniska faktorer som är kända för att vara förknippade med prognos vid melanom. Efter multivariat analys, fann man totalt fyra signifikanta faktorer som oberoende påverkade överlevnad och progressionsfri överlevnad: LDH, ECOG performance status, antalet organ med melanometastaser samt kön. Patienter med normala LDH-nivåer och med melanometastaser i färre än 3 organ utgjorde ca 38 % av patienterna och hade en 1-års överlevnad på 90 % och en 3-års överlevnad på 70 %. Dessa patienter visade också en progressionsfri överlevnad på 68 % vid 1 år, 46 % vid 2 år och 42 % vid 3 år. Patienter med de högsta LDH nivåerna (> 2 x över referensvärdet) hade en progressionsfri överlevnad på endast 8 % efter 1 år samt 2 % efter 2-3 år. I multivariat analys, var LDH också en stark prediktiv faktor för total överlevnad. Patienter med en normal LD och färre än

tre metastasorgan hade en 1-års överlevnad på 90 %, 2-års överlevnad på 75 % och 3-års överlevnad på 70 %. De med de högsta LD nivåerna ($\geq 2 \times$ över referensvärdet) hade en 1-års överlevnad på 40 % och 2-3 års överlevnad på 7 %. Undersökningen bekräftar att grundläggande kliniska och biokemiska parametrar ger en god vägledning angående de förväntade effekterna av behandling med BRAF/MEK- inhibitorer.

”De senaste åren har många nya läkemedel för att behandla avancerat melanom godkänts i Sverige.”

KOMBINERAD MÅLSÖKANDE- OCH IMMUNTERAPI

Omid Hamid från Los Angeles presenterade preliminära resultat av en fas Ib-studie av kombinerad behandling med BRAF hämmare och immunterapi. Studien syftar i första hand till att utvärdera säkerheten av atezolizumab (anti-PDL1 antikropp) i kombination med vemurafenib som första behandlingslinje hos patienter med metastaserande BRAFV600 muterat melanom. Biverkningar var hanterbara och reversibla. Kombinationen resulterade i en objektiv svarsfrekvens på 76 % (95 % CI: 50, 1 % -93,2 %) (n = 17), inklusive tre patienter med kompletta remissioner. Resultaten är således preliminära men av stort intresse då tidigare försök att kombinera BRAF-hämmare med ipilimumab misslyckats på grund av levertoxicitet. Det pågår nu en ytterligare fas Ib-

studie med en tripplett regim med atezolizumab plus kombinationen av vemurafenib + cobimetinib (MEK-hämmare).

De studier som presenterades under SMR mötet bekräftar således att patienter med spridd melanomsjukdom har nytta av möjligheten att ges behandling med flera läkemedel i kombination, vilket har blivit etablerat för målsökande behandling och utvecklas snabbt inom immunterapi. Framtida prövningar och insamling av outcome data kommer att kunna belysa långtidseffekter även av sekventiell terapi med flera behandlingslinjer med olika läkemedel.

REFERENSER

1. Cancer Genome Atlas N. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell* 2015;161(7):1681-96.
2. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med* 2015;373(20):1926-36.
3. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372(4):320-30.
4. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(20):1867-76.
5. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, 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;386(9992):444-51.
6. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1389-98.

JOHAN HANSSON, PROFESSOR, ÖVERLÄKARE, KLINIKEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI. KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, JOHAN.HANSSON@KI.SE

