

Rekordstort deltagande på

ESMO

– *men skralt med svenska insatser*

Köpenhamn stod i år värd för årets ESMO-kongress som lockade ett rekordstort deltagande – mer än 20 000 personer. Tyvärr såg man dock få svenska deltagare och ännu värre var att det inte bjöds någon svensk presentation, inte ens en posterpresentation. Den ende som var aktivt medverkande var Jonas Bergh som deltog i en paneldiskussion om metastatisk bröstcancer. Är detta en indikator på sjunkande aktivitet inom svensk klinisk cancerforskning så är det påtagligt skrämmande. Det skriver **Åke Berglund**, specialist på GI-cancer, i ett referat av intressanta studier på just det området.

ÖVRE GI-CANCER: En fransk retrospektiv registerstudie (abs 610) med cirka 11 000 patienter med lokaliserad esofagus-cancer visade att den postoperativa dödligheten var skrämmande hög på lågvolymsjukhus. Man belyste både 30- och 90-dagars mortalitet. I en subgruppsanalys hos geriatriska sköra patienter var 90 dagars-mortaliteten så hög som 38 % på lågvolymsjukhus. Det fanns en tydlig korrelation med mortalitet och antal operationer per centra. Vidare såg man att de små volymssjukhusen senare införde ny kunskap om

vinster med neoadjuvant kemoradioterapi. På senare år har man i Frankrike börjat centralisera kirurgisk behandling av esofagus-cancer. Under den efterföljande diskussionen refererades till en holländsk, dansk, engelsk och svensk studie där det visades att svenska sjukhus hade lägst postoperativ mortalitet trots att svenska centra beräknas vara lågvolymsjukhus. Således torde postoperativ mortalitet vara multifaktoriellt där säkerligen selektion av patienter, frekvens av daglig rökare samt postoperativ vård med mera har betydelse.

En stor kinesisk randomiserad fas III-studie (abs 611) vid esofagus-cancer av skivepiteltyp visade klar överlevnadsvinst med kemoradioterapi + operation jämfört med enbart operation. Detta konfirmerar kunskapsläget baserat på studier utförda på västerländska patienter.

Sorafenib är godkänt för behandling av avancerad hepatocellulär cancer (HCC). Man har de sista åren försökt kombinera nya och gamla onkologiska preparat med Sorafenib vid HCC, men tyvärr med negativa resultat. Någon etablerad second line-behandling finns inte. Dock presenterades två spännande HCC-studier vid årets ESMO.

SPÄNNANDE HCC-STUDIER

Resorce fas III-studien vid HCC second line för patienter med tidigare Sorafenib-svikt randomiserades till Regorafenib eller placebo. Studien (LBA 28) visade signifikant överlevnadsvinst med 10,6 månader i Regorafenib-armen jämfört med 7,8 månader för placebo. Regorafenib-patienterna uppvisade 11 % respons men icke obetydlig toxicitet. Patienterna hade gott allmäntillstånd (WHO = 0-1). Det är ju dock sällan som dessa sjuka patienter har så bra allmäntillstånd vid second line.

Nivolumab studerades i en fas 1-2-studie (abs 615) hos 169 patienter med HCC. Studien visade 16 % responders och de som svarade hade 18 månaders mediantid för respons. Medianöverlevnad hade inte nåtts men beräknades grovt till 14 månader. Man såg svar hos patienter med både positivt och negativt PD L1-uttryck. Biverkningar var som förväntats och jämförbara som vid andra diagnoser. Utifrån dessa lovande data planeras nu en randomiserad fas III-studie där man jämför first line Nivolumab mot Sorafenib.

”Tyvärr såg man dock få svenska deltagare och ännu värre var att det inte bjöds någon svensk presentation, inte ens en posterpresentation.”

Kolorektalcancer: Vilken är det mest optimala timingen för operation efter genomförd strålbehandling vid rektalcancer? Preliminära data från Stockholm 3-studien visar att 5 x 5 Gray inte är sämre än lång strålbehandling med 2 Gray x 25. Vidare fann man att fördröjd kirurgi 4-8 veckor hade mindre kirurgiska komplikationer än direkta operationer efter 5 x 5 Gray. Fördröjd kirurgi visade även downstaging effekt.

I en engelsk randomiserad studie (abs 452) jämfördes operation efter 6-8 veckor eller 12-14 veckor efter kemoradioterapi. Man såg signifikant downstaging effekt för längre väntan till operation med mindre tumörer, fler patienter som hade patologisk komplett remission samt lägre grad av kärlpositiva tumörer. Studieresultaten var preliminära och det saknas

långtidsuppföljning men studien är ändå intressant då man kan se signifikanta krympningar efter längre tid. Det kommer att bli mycket intressant att så småningom ta del av resultaten av RAPIDO-studien där det i experimentarmen även läggs in neoadjuvant kemoterapi före operation.

FRÅGETECKEN KRING KONTROLLER

En tidigare metaanalys från det ansedda Cochraneinstitutet (abs 453) har visat att det är en fördel att kontrollera patienter som genomgått kurativt syftande kirurgi vid kolorektalcancer. Det är dock oklart på vilket sätt kontrollerna skall ske.

Patienter (n=1200) som genomgått radikal kolorektalcancer operation stadium I-III i England randomiserades i en 4-armsstudie till: 1) symtomstyrd kontroll, 2) CEA var 6:e månad, 3) CT var 6:e månad, 4) CT och CEA var 6:e månad. Medianuppföljningstid var 8,7 år. Endpoint var behandlingsbart återfall med kurativ intention. Studien visade positivt resultat till fördel för hög intensiv uppföljning, 7,5 % jämfört med symtomstyrd kontroll 2,3 %. CEA gav inget extra värde vid CT-undersökning. Dock såg man inte någon överlevnadsvinst mellan armarna. Hur skall man tolka dessa resultat? Är det värt att utföra flera tusen extra CT-undersökningar för att finna något flera tidiga återfall när man ändå inte ser någon överlevnadsvinst för hela gruppen? En nyligen presenterad metaanalys (Mokhles, Br J Surg. 2016) av 11 randomiserade studier visade att mer intensiv uppföljning inte är bättre än lågintensiv uppföljning (överlevnad: HR 0,98). Frågan kvarstår dock på vilket sätt lågintensiv uppföljning ska utformas.

Hur länge ska man behandla med adjuvant cytostatika? Finala data presenterades (P2377) från en randomiserad japansk fas III-studie med 1 300 patienter som opererats för koloncancer i stadium III. Capecitabinbehandling gavs i 24 eller 48 veckor. Förvånande fann man en signifikant 5-års överlevnadsvinst till fördel för dem med den längre behandlingen (87,6 % jämfört med 83,2 %). Endpoint var 3 respektive 5 års DFS med borderline-signifikans för den längre behandlingen. Detta är motsatt resultat jämfört med tidigare studie där 6 månader inte var sämre än 12 månaders adjuvant behandling hos en västerländsk population. Nu väntar vi med spänning på en kommande metaanalys där man jämför alla nyligen slutförda studier med 3 eller 6 månaders postoperativ adjuvant kemoterapi.

ÅKE BERGLUND, DOCENT OCH ÖVERLÄKARE, UPPSALA UNIVERSITET OCH AKADEMISKA SJUKHUSET, ÅKE.BERGLUND@IGP.UU.SE



Viktiga nyheter om bröstcancer presenterades på årets ESMO

Årets ESMO-konferens i Köpenhamn bjöd på två större nyheter avseende hormonbehandling vid metastatisk bröstcancer, där MONALEESA-2 studien som presenterades på Presidential session av Hortobagyi var den mest uppmärksammade. Studien var en av de sex studier från ESMO 2016 som publicerades online i New England Journal of Medicine samma dag som data släpptes på konferensen.

MONALEESA-2 är en randomiserad fas-3 studie vid första linjens behandling av ER-positiv och HER-2 negativ metastaserad bröstcancer, där tilläggseffekten av CDK-hämmaren Ribociclib studeras. I studien ingick 668 patienter som randomiserades 1:1 till Letrozol eller Letrozol + Ribociclib. Data som presenterades kom från en i förväg planerad interimsanalys vid 243 PFS events och medianuppföljningstiden var då 15,3 månader. Experimentarmen innehållande Ribociclib var signifikant bättre med ett HR = 0,56 för PFS (median PFS 14,7 månader för Letrozol och median PFS ej uppnådd för Letrozol + Ribociclib). Även responsfrekvensen var signifikant bättre i gruppen som fick Ribociclib (OR 41 % Letrozol + Ribociclib jämfört med 28 % Letrozol). Data var inte mogna för överlevnadsanalys. Toxiciteten av Ribociclib var hanterbar och bestod framförallt av neutropeni (grad 3-4 hos 59 % av patienterna) men endast en liten andel på 1,5 % av patienterna drabbades av febril neutropeni.

FULVESTRANT FLYTTAR FRAM POSITIONERNA

Nästa stora hormonstudie som presenterades var FALCON. Även detta var en studie av första linjens endokrina behandling vid metastatisk bröstcancer men här var ett inklusions-

kriterium att patienterna skulle vara hormonnaiva, vilket hos oss torde vara ovanligt då vi har en utbredd användning av adjuvant endokrin behandling i Sverige. Patienterna, som var 462 till antalet, randomiserades 1:1 mellan Fulvestrant och Anastrozol. Fulvestrant gav signifikant bättre PFS (HR = 0,80) med cirka 3 månader längre median PFS (16,6 mån Fulvestrant jämfört med 13,8 mån Anastrozol). Ingen skillnad noterades för respons, och överlevnadsdata är ännu omogna. Toxiciteten var den förväntade för dessa välkända preparat. Här diskuterades det faktum att subgruppsanalysen visade en större skillnad i PFS mellan behandlingsarmarna i gruppen som enbart hade skelettmetastaser men någon rimlig biologisk förklaring till det presenterades inte och frågan är om det är ett relevant fynd.

Båda dessa stora välgjorda första linjens hormonstudier vid metastatisk sjukdom har potential att bli "practise changing" och den första CDK-hämmaren väntas bli registrerad för användning i Sverige under slutet av 2016. Diskussionen som följer blir vilka patienter som är lämpliga för enbart endokrin behandling (och vilket preparat man då i första hand ska använda) och vilka patienter som ska erbjudas tillägg av CDK-hämmare.

Data från en annan CDK-hämmarstudie (PALOMA-2, där effektdata visades på ASCO 2016), vilken studerar tilläggsnyttan av Palbociclib till Letrozol, redovisades och här undersökte man möjligheten att finna prediktiva faktorer för behandlingsnytta utifrån en biologisk rational om verkningsmekanismen. Man lyckades inte finna någon prediktiv faktor och alla subgrupper i studien föreföll ha samma tilläggsnytta av CDK-hämmare. Ytterligare en CDK-hämmarstudie (neo-MONARCH) undersökte tilläggsnyttan av Abemaciclib till endokrin behandling neoadjuvant. Primary endpoint var reduktion av Ki-67 och man lyckades här visa en signifikant ökning av "cell cycle arrest" (definierad som Ki67 < 2,7 %) vid tilläggsbehandling med Abemaciclib, vilket kan anses vara "proof-of-concept" för den tänkta verkningsmekanismen.

NY LOVANDE SUBSTANS FÖR BRCA-MUTERAD BRÖSTCANCER

Lurbinectidin (PM01183), en ny substans som är en Trabectedin-analog och således har strukturella likheter med Yondelis, testades i en fas-2 studie hos BRCA-muterad metastatisk bröstcancer. I studien ingick 54 tungt förbehandlade patienter och majoriteten hade tidigare fått såväl antracycliner som taxaner. Hälften av patienterna hade tidigare fått platina-preparat och nio hade tidigare även behandlats med PARP-hämmare. Initialt gavs "flat-dose" 7 mg var tredje vecka men sedan modifierades protokollet till individanpassad dos 3,5 mg/kvm. Här noterades imponerande effekt-data med OR = 41 %, SD = 43 %, median PFS = 4,1 mån och median OS = 20,0 mån för hela studiepopulationen. Patienter med BRCA-2 mutationer svarade bäst och motsvarande siffror för dem var OR = 61 %, median PFS = 5,9 mån och median OS = 31,8 mån. Toxiciteten var framförallt hematologisk och i synnerhet under studiens första del med "flat-dose". Dessa data ansågs lovande och man kommer nu att gå vidare med ytterligare studier.

BIOSIMILARS TILL HERCEPTIN

Patentet på Herceptin gick ut i juli 2014 i Europa och i USA går det ut juni 2019. Studier med Herceptin biosimilars pågår men i Sverige har det varit förvånansvärt tyst om detta. Rent tekniskt är det svårt att tillverka biosimilars till antikroppar med likvärdiga effekter och biverkningar men man har tidigare lyckats med bland annat tillväxtfaktorerna erythropoetin och filgrastim samt den reumatologiska antikroppen infliximab. På Poster discussion presenterades två arbeten med biosimilars till Herceptin vid metastatisk sjukdom, där substanserna BCD-022 och MYL-14010 bedömdes ha likvärdig effekt med Herceptin i respektive studie. Diskussionen som följde rörde hur data kunde extrapoleras i denna situation: Från metastasstudie till adjuvant behandling? Från kombination med ett cytostatikapreparat till ett annat? I kombination med Pertuzumab? Vid behandling av ventrikelcancer? Frågorna är många och våra läkemedelsmyndigheter får en svår uppgift vid godkännande av indikation för respektive biosimilar. Enligt uppgift används redan biosimilars ersättande Herceptin i Ryssland, Sydkorea och Indien.

ADJUVANT OCH NEOADJUVANT BEHANDLING

Vid adjuvant bröstcancer presenterades inga stora nyheter. En stor fransk genomgång av två kohorter (PHARE och SIG-

NAL) visade ingen skillnad i DFS och OS mellan Herceptin given konkomitant med cytostatika eller sekventiellt med cytostatika. Man ska då notera att detta inte är en randomisering mellan de två koncepten och att de enda existerande randomiserade data (NCCTG N9831 studien) mellan Herceptin konkomitant och sekventiellt visar fördel för konkomitant administrering. Flera arbeten handlade om genexpressionstest och dess tilläggsnytta till de etablerade prognosfaktorerna. Testen är pålitliga för att prognostisera överlevnad men ej för att predicera behandlingseffekt. En del argumenterar för att de kan användas för att selektera patienter med god prognos till att avstå från cytostatika.

Ett annat arbete studerade proliferationens betydelse för prognosen vid lobulär bröstcancer. I kliniken noterar vi att lobulär bröstcancer oftast har låga värden för Ki-67 och här föreslogs cut-off 4 % mellan låg och hög proliferation vid lobulär bröstcancer. Detta behöver dock undersökas vidare och som vanligt är det vanskligt att jämföra cut-offs för Ki-67 mellan olika centra, då analysmetoden har reproducerbarhetsproblem. Avslutningsvis visade neoadjuvant behandling med PARP-hämmaren Talazoparib under 2 månader lovande resultat i en liten studie på 13 patienter med BRCA-mutation, där alla 13 patienter hade antitumoral effekt med tumörkrympning. Man går nu vidare med en större studie med 4-6 månaders neoadjuvant behandling med singel Talazoparib för att undersöka effekt med pCR som primär endpoint.

GREGER NILSSON, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGKLINIKERNA
I GÄVLE OCH VISBY, GREGER.NILSSON@IGP.UU.SE



LITEN ORDLISTA:

- OS = Overall survival, total överlevnad
- PFS = Progression-free survival, progressionsfri överlevnad
- DFS = Disease-free survival, sjukdomsfri överlevnad
- CR = Complete remission, komplett remission
- PR = Partial remission, partiell remission
- CT = Computed tomography, datortomografi
- HR = Hazard ratio, riskkvot
- HCC = Hepatocellular carcinoma, hepatocellulär cancer
- CDK-hämmare = Cyclin-dependent kinase inhibitor protein
- SD = Stable disease, stabil sjukdom
- pCR = Pathological complete remission, patologisk komplett remission



Immunoterapi inom lungcancer – hett ämne på ESMO där viktiga studier presenterades

Årets ESMO bjöd på resultat från flera viktiga studier inom lungcancerområdet. Mycket fokus riktades mot immunoterapi inom lungcancer, vilket också var ett mycket diskuterat ämne generellt inom flera olika tumörgrupper eftersom det håller på att förändra vårt sätt att behandla tumörsjukdomar. För lungcancer presenterades viktiga data från större kliniska studier framförallt för avancerad sjukdom och denna rapport fokuserar därför på denna patientgrupp.

När det gäller lungcancer var en av höjdpunkterna ett "Presidential Symposium" då flera intressanta lungcancerstudier presenterades. Den som nog väckte mest uppmärksamhet var studien KEYNOTE-024 (abstract LBA8) som var en randomiserad fas III-studie där patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer, NSCLC, randomiserades i första linjen mellan behandling med standard kemoterapi eller med immunoterapi i form av PD-1-hämmaren (så kallad checkpoint-inhibitor) pembrolizumab. Studien presenterades av Dr Martin Reck från Tyskland. Ett inklusionskriterium var att tumörerna hade ett proteinuttryck av den prediktiva

biomarkören Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) med en gräns (cut-off) på $\geq 50\%$ av tumörcellerna (vilket cirka en tredjedel av tumörerna uppfyllde). Totalt randomiserades 305 patienter och studien hade som primärt effektmått progressionsfri överlevnad (PFS), sekundära effektmått inkluderade totalöverlevnad (OS), responsfrekvens (ORR) samt toxicitet. Studien uppfyllde det primära effektmåttet med en statistiskt signifikant skillnad i PFS med en median PFS på 10,3 månader för pembrolizumab jämfört med 6,0 månader för kemoterapi, Hazard Ratio (HR) låg på 0,50 ($p < 0,001$). Data för totalöverlevnad var ännu inte slutgiltiga men det fanns en

signifikant skillnad i HR på 0,60 ($p=0,005$) samt en 6-månaders OS på 80 % jämfört med 72 % till fördel för pembrolizumab, ORR var 45 % för pembrolizumab och 28 % för kemoterapi ($p=0,0011$). När det gäller biverkningar för pembrolizumab observerades inget nytt utan det förväntade med immunrelaterade biverkningar på totalt 29 %, grad 3-4 10 % och inga grad 5; immunrelaterade biverkningar inkluderade hyper- och hypothyroidism, pneumonit, hypofysit, thyroidit och colit. Studien publicerades samma dag i New England Journal of Medicine där fler detaljer kan läsas (Reck et al., N Engl J Med 2016; doi: 10.1056/NEJMoa1606774).

FAS III-STUDIE MED NIVOLUMAB

Intressant nog presenterades vid samma Presidential Symposium en annan fas III-studie med en PD-1-hämmare, nivolumab, i första linjen vid avancerad NSCLC jämfört med standard cytostatikabehandling med platinumdublett. Denna studie, CheckMate 026, presenterades av Dr Mark A. Socinski från USA och inkluderade enbart PD-L1-positiva tumörer med en cut-off på ≥ 1 %, 271 patienter randomiserades till nivolumab och 270 till cytostatika. Primärt effektmått var PFS för patienter med PD-L1-uttryck ≥ 5 %, sekundära effektmått inkluderade PFS för PD-L1 ≥ 1 %, OS och ORR. PFS uppvisade ingen skillnad mellan behandlingsarmarna med en median PFS på 4,2 månader för nivolumab jämfört med 5,9 månader för cytostatika, HR var 1,15 ($p=0,2511$).

Median OS var 14,4 månader för nivolumab mot 13,2 månader för cytostatika med en HR på 1,02, detta var en icke signifikant skillnad. Det diskuterades kring tänkbara orsaker till att denna nivolumab-studie utföll negativ till skillnad mot KEYNOTE-024 trots att studieupplägg var liknande och behandlingsmål (PD-1) detsamma, och bland tänkbara förklaringar framfördes en skillnad i cut-off för PD-L1 (≥ 1 % respektive 50 %) samt en viss obalans i behandlingsarmarna i CheckMate 026-studien med fler kvinnor, 45,2 %, i nivolumab-armen jämfört med 32,1 % för cytostatika-armen, liksom en större andel patienter med högre PD-L1-uttryck (≥ 25 % eller mer) i cytostatika-armen.

GOD EFFEKT MED TILLÄGG AV PD-1-HÄMMARE

En annan intressant immunterapistudie var KEYNOTE-021-studien kohort G som presenterades av Dr Corey Langer från USA. Denna randomiserade fas II-studie undersökte värdet av tillägg med PD-1-hämmaren pembrolizumab till standard kemoterapi med karboplatin/pemetrexed i första linjen hos patienter med avancerad NSCLC av icke-skvamös histologi, uttrycket av PD-L1 analyserades men var inget krav för inklusion. Det sågs en signifikant skillnad i det primära effektmåttet ORR med 55 % för pembrolizumab+kemoterapi jämfört med 29 % för kemoterapi, det sekundära effektmåttet PFS var också signifikant till fördel för pembrolizumab-armen med en HR på 0,53 ($p=0,0102$). Data för OS var inte



TAG BEHANDLINGEN ETT STEG LÄNGRE

För patienter med avancerad EGFR-muterad NSCLC,
vars sjukdom har utvecklats genom T790M-mutation¹



Referens: 1, Tagrisso SPC 02-02-2016, www.fass.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Tagrisso (osimertinib) R_x EF. Övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare. ATC-kod: L01XE35. Tablett 80mg och 40mg. **Indikation:** Tagrisso är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) T790M-mutation. **Utvärdering av mutationsstatus:** Innan Tagrisso förskrivs måste EGFR T790M-mutationsstatus fastställas av ett laboratorium med validerad testmetod. Testet kan utföras på vävnadsprov eller från cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) från ett plasmaproov. Om interstitiell lungsjukdom (ILD) diagnostiseras ska Tagrisso utsättas **Förpackning:** 30 tabletter (3 st blister-ark) i styrkorna 80mg och 40mg. Senaste översyn av Produktresumén 2016-02-02. För övrig information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar och aktuella priser, se www.fass.se.

AstraZeneca

AstraZeneca AB
AstraZeneca Nordic-Baltic
151 85 Södertälje
08 - 553 260 00 | www.AstraZeneca.se
www.ConnectInHealth.se
952017,011_02/16_SE

mogna medan för ORR sågs en förbättring med högre PD-L1-uttryck med ORR på 80 % för PD-L1 \geq 50 % jämfört med 54 % för PD-L1 \geq 1 %. För toxicitet uppvisade kombinationsbehandling med pembrolizumab en högre frekvens av framför allt gastrointestinala biverkningar och fatigue, men biverkningarna var i allmänhet tolerabla och inga nya oförväntade sådana noterades. Även denna studie publicerades samma dag och då i Lancet Oncology (Langer et al., Lancet Oncol. 2016; doi: 10.1016/S1470-2045(16)30498-3).

”Fokus riktades mot immunterapi inom lungcancer, vilket också var ett mycket diskuterat ämne generellt inom flera olika tumörgrupper eftersom det håller på att förändra vårt sätt att behandla tumörsjukdomar.”

FAS III-DATA FRÅN IMMUNTERAPISTUDIE

Ytterligare en immunterapistudie, OAK, rapporterade för första gången fas III-data för en antikropp mot liganden PD-L1, nämligen atezolizumab. I denna randomiserade fas III-studie, som presenterades av fransmannen Fabrice Barlesi, jämfördes atezolizumab med standardbehandling med docetaxel som andra linjens behandling av patienter med avancerad NSCLC som behandlats med och progredierat på 1-2 tidigare linjer med cytotatika inklusive platinumbaserad sådan. PD-L1-uttryck var inget krav för inklusion men en stratifieringsfaktor, primärt effektmått var OS både i hela studiepopulationen (ITT) och med PD-L1-uttryck \geq 1 % i tumörceller (TC) eller immunceller (IC). 850 patienter inkluderades och OS i hela populationen var signifikant till fördel för atezolizumab med en median OS på 13,8 månader mot 9,6 månader för docetaxel (HR 0,73, $p=0.0003$), median OS för PD-L1-uttryck \geq 1 % (55% av patienterna) var 15,7 månader för atezolizumab mot 10,3 månader för docetaxel (HR 0,74, $p=0,0102$). Intressant att notera var att median OS för patienter vars tumörer hade ett PD-L1-uttryck $<1\%$ också var till signifikant fördel för atezolizumab, 12,6 månader mot 8,9 månader (HR 0,75, $p=0,0205$). Det sågs ingen skillnad i effekt mellan histologi av skivepiteltyp och icke skivepiteltyp.

NYA INTRESSANTA TKI-STUDIER

Även när det gäller behandling med tyrosinkinasiinhibitorer (TKIs) mot Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) och Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) presenterades en del nya intressanta studier. Giorgi Scagliotti från Italien presenterade resultat från fas III-studien ASCEND-5 (abstract LBA42) där ALK-hämmaren ceritinib jämfördes med kemoterapi (pemetrexed eller docetaxel) hos patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC och där tidigare behandling givits med kemo-

terapi och ALK-hämmaren crizotinib. 231 patienter inkluderades och det primära effektmåttet PFS (blindad oberoende review) uppfylldes till fördel för ceritinib med en median PFS på 5,4 månader jämfört med 1,6 månader (HR 0,49, $p<0,001$). ORR för crizotinib var 39,1 % mot 6,9 % för kemoterapi (blindad oberoende review), när stabil sjukdom (SD) inkluderades sågs en DCR (disease control rate) på 76,5 % för ceritinib mot 36,2 % för kemoterapi. Data för OS var ännu för prematura men vid data cut-off sågs ännu ingen skillnad i median OS, viktigt att notera i detta sammanhang var den relativt höga andelen patienter ($n=75$) som senare korsade över till ceritinib vilket kan påverka OS-data. Gastrointestinala biverkningar, inklusive illamående och leverpåverkan, var vanligare vid behandling med ceritinib medan neutropeni uppträdde oftare med kemoterapi.

En annan studie med ceritinib presenterades av Dr Enriqueta Felipe från Spanien (abstract 12080) i vilken patienter med tidigare behandlad men ALK-hämmarnaiv avancerad ALK-positiv NSCLC behandlades med ceritinib. Denna fas II-studie med 124 patienter rapporterade en ORR på 63,7 % och en median PFS på 18,4 månader, intrakraniell respons hos patienter med mätbar intrakraniell sjukdom vid baseline var 61,5 %.

UPPDATERING AV ÖVERLEVNADSDATA

När det gäller EGFR TKIs gav Dr Luis Paz-Ares en intressant uppdatering av överlevnadsdata från fas IIB-studien LUX-Lung 7 där afatinib jämfördes med en annan TKI, gefitinib, i första linjen för avancerad NSCLC positiv för sensitiserande EGFR-mutation. Data för PFS har redan tidigare rapporterats för denna studie och uppdaterade PFS-data visade en signifikant skillnad i HR på 0,74 ($p=0,0178$) till fördel för afatinib men en närmast identisk median PFS (11,0 månader för afatinib och 10,9 månader för gefitinib). En uppdatering av ett annat primärt effektmått, TTF (time to treatment failure), var också signifikant bättre med afatinib med HR på 0,75 ($p=0,0136$) och en mediantid på 13,7 månader mot 11,5 månader. OS-data visade ingen signifikant skillnad mellan behandlingarna; median OS 27,9 månader för afatinib och 24,5 månader för gefitinib (HR 0,86, $p=0,2580$), typ av EGFR-aberration (deletion 19 eller punktmutation L858R) spelade heller ingen roll för dessa resultat. En annan viktig studie som presenterades men som tyvärr utföll negativ var SELECT-1-studien med MEK-hämmaren selumetinib i kombination med docetaxel jämfört med standard kemoterapi med docetaxel i andra linjen hos avancerade NSCLC-patienter med KRAS-mutation. Efter en positiv fas II-studie var förväntningarna höga på den uppföljande fas III-studien. Dr Pasi Jänne från USA hade dock negativt besked i och med att studien inte lyckades att uppfylla det primära effektmåttet PFS (median PFS 3,9 månader med kombinationen mot 2,8 månader med docetaxel, HR 0,93, $p=0,44$). Inte heller för OS sågs någon skillnad.

SIMON EKMAN, DOCENT VID KAROLINSKA INSTITUTET OCH ÖVERLÄKARE, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SIMON.EKMAN@KI.SE





ESMO OCH STÖRSTA NYHETEN OM MALIGNT MELANOM:

Systemisk behandling kan förlänga livet vid hög risk för återfall efter operation

De framsteg som de senaste åren kännetecknat behandlingsutvecklingen vid maligt melanom fortsätter med oförminskad styrka. Den största ESMO-nyheten är att det står klart att systemisk behandling kan förlänga livet för patienter som opererats för maligt melanom med hög risk för återfall. Det skriver docent **Gustav Ullenhag**, expert på maligt melanom, i sitt referat från ESMO som han inleder med resultaten från denna banbrytande studie.

För första gången visade en adjuvant fas III-studie vid maligt melanom signifikant förbättrad OS (LBA2_PR). Över 900 patienter som opererats för maligt melanom i stadium III ingick i studien i vilken ipilimumab gavs i hög dos (10mg/kg), initialt 4 gånger var 3:e vecka och därefter var 3:e månad i upp till 3 år. Studieresultaten presenterades under en presidentsession i en överfull sal. OS i median vid 5 år var 65 % för ipilimumabgruppen mot 54 % för de patienter som fått placebo. Det påpekades att HR var bättre för OS (0.72) än för PFS som delgivits förra året liksom att patienter med ulcererade tumörer tenderade att ha större nytta. I experimentarmen förekom SAE av grad 3-4 i mer än 50 % av fallen, fem patienter dog och fler än hälften behövde avbryta behandlingen. Hög dos av antikroppen och det faktum att patienterna hade ett intakt immunsystem bidrog högst sannolikt till den uttalade toxiciteten. Subgruppen med stadium IIIa hade ingen nytta av adjuvantbehandlingen vilket kan bero på att dessa patienter hade för liten mängd tumörantigen för att ett kliniskt signifikant immunsvaret skulle kunna induceras. Innan behandlingen kan bli aktuell i Sverige måste EMA godkänna den och därefter behövs också en nationell bedömning. Vi inväntar med spänning resultaten från

andra adjuvantstudier i vilka värdet av behandling med PD1-hämmare undersökts och också på resultat från studier som kommer att ge svar på hur BRAF-hämmare respektive BRAF- + MEK-hämmare står sig i den postoperativa fasen.

GOD EFFEKT AV IMMUNTERAPI FÖRE KIRURGI

I en liten studie undersöktes peri-operativ behandling med CTLA4-blockad och PD1-hämmare för patienter med maligt melanom i stadium III (LBA39). Tio patienter behandlades i varje arm: ipilimumab + nivolumab efter mot före + efter kirurgi. 3/10 av de patienter som fick systemisk behandling före kirurgi svarade med CR och 5 med uttalad PR, för en registrerades SD och för ytterligare en PD. Jämfört med patienter med avancerad sjukdom tycks sannolikheten för ett behandlingssvar med behandling med ipilimumab + nivolumab större men till priset av mer uttalad toxicitet. Till följd av biverkningar kunde bara två patienter få all behandling och de flesta hade ännu ej återhämtat sig helt från dessa.

I fas III-studien COMBI-V randomiserades patienter med avancerat maligt melanom till monoterapi med BRAF-hämmare (vemurafenib) och kombinationsbehandling med BRAF-hämmare (dabrafenib) + MEK-hämmare (trametinib) (LBA40).

För första gången presenterades OS vid 3 år som för patienterna i kombinationsarmen var 45 % i median (mycket lika den grupp som fick BRAF- + MEK-hämmare i COMBI-D-studien som rapporterat 44 %) mot 31 % för de patienter som fått singelbehandling med vemurafenib. Kombinationsbehandlingen ledde till 19 % CR och hälften av patienterna som svarade med CR hade inte progredierat/återfallit efter tre år.

HÖGRE DOS AV IPILIMUMAB GER BÄTTRE EFFEKT

I en fas III-studie lottades över 700 patienter med avancerat malignt melanom mellan hög (drygt tre gånger högre än registrerad dos) och låg dos (den registrerade dosen) ipilimumab och nu presenterades resultaten för överlevnad (Abstract 11060). OS var 16 månader i median för patienterna i högdosarmen vilket var signifikant bättre än de 12 månader som uppmättes för patienterna som fick behandling i etablerad dosering. 34 % av grad 3-4-biverkningar registrerades i högdosgruppen mot 18 % för de patienter som erhöll låg antikropps-dos och livskvaliteten uppmättes följaktligen som sämre för de patienter som fått hög dos ipilimumab. Sammanfattningsvis är fyndet att experimentarmen med hög dos ipilimumab var effektivare än lågdosarmen klart intressant samtidigt som det inte ändrar vår rutinbehandling eftersom PD1-hämmarna tagit över.

Potentiellt registreringsgrundande studier vid avancerad sjukdom som uppmärksammades under mötet var en studie med epakadostat + PD1-hämmare som pågår i Sverige, en studie med talimogenlaherparepvec (T-VEC) + PD1-hämmare och en studie med BRAF- + MEK-hämmare i kombination med PDL1-hämmare. Behandling med epakadostat som är en IDO1-inhibitor har i tidigare studier visat sig vara mycket väl tolerabel och det finns en förhoppning om att IDO1-uttrycket i tumören ska visa sig vara en prediktiv markör för behandlingseffekt. Enzymet som är aktiverat vid cancer kataboliserar tryptofan vilket leder till blockering av T-cellsaktivering och apoptosinduktion av T-celler. Frågan om intratumorala injektioner med T-VEC som uttrycker genen för GM-CSF bör ges i tillägg till PD1-hämmare (pembrolizumab) undersöks i en placebokontrollerad studie. I "TRILOGY" som kommer att rekrytera 500 patienter undersöks värdet av att addera en PDL1-hämmare till BRAF- + MEK-hämmare. Vemurafenib + cobimetinib ges under en månad varefter hälften får atezolizumab i tillägg. Andra studier undersöker om det är en vinnande strategi att kombinera BRAF- + MEK-hämmande behandling med PD1- eller PDL-1-hämmare.

GUSTAV ULLENHAG, DOCENT VID UPPSALA UNIVERSITET OCH ÖVERLÄKARE, ENHETEN FÖR ONKOLOGI, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA, GUSTAV.ULENHAG@IGP.UU.SE



DAGS FÖR FORTBILDNING?

På Onkologiisverige.se hittar du nu utbildningar som riktar sig till dig som är hematolog, onkolog eller innehar någon annan specialitet som behandlar cancer. Vi samlar utbildningar på ett ställe så du slipper leta runt.

Anmäl dig för vårt nyhetsbrev så får du automatiskt information om nya kurser och utbildningar. Mejla till:

[INFO@ONKOLOGIISVERIGE.SE](mailto:info@onkologiisverige.se)

Planerar ni utbildningsaktiviteter är ni välkomna att kontakta oss för att diskutera era behov av att nå ut till relevanta deltagare.



Onkologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg.
Telefon 08 570 10 520, info@onkologiisverige.se