

ASCO:

Kombinationsbehandlingar enligt olika biologiska principer

Årets ASCO-möte visar att terapeutiska genombrott baserade på nyupptäckt tumörbiologi och nya läkemedelsformer fortfarande är realistiska förhoppningar. Det skriver professor **Arne Östman** i en sammanfattning av några av de mest intressanta studierna som presenterades i Chicago.

Under ASCO-mötet 2017 presenterades en serie positiva fas III-studier med läkemedel med skilda verkningsmekanismer, inklusive PARP-hämmare, nya tillämpningar av HER2-antikroppar och nya Alk-blockerande tyrosinkinashämmare.

De senaste åren har dominerats stort av immunterapi-studier med antikroppar riktade mot T-cells-aktiverande antikroppar. Inom detta område saknades stora fas III-studier på mötet, men flera sessioner diskuterade kombinationsbehandlingar enligt olika biologiska principer. Bland dessa dominerade i år tidiga studier med IDO1-hämmare.

Ett urval av studier från mötet diskuteras i följande avsnitt.

POSITIV FAS III-STUDIE MED PARP-HÄMMARE I BRÖSTCANCER

2005 publicerades i Nature två inflytelserika studier som lanserade idén att tumörer med förlust av BrCa-tumörsup-



pressorgener skulle vara särskilt känsliga för blockering av PARP, ett annat enzym inblandat i DNA-reparation^{1,2}. Från svenskt perspektiv kan noteras att Thomas Helleday, tidigare på Stockholms universitet och nu på Karolinska Institutet, var huvudförfattare på en av dessa studier.

Första indikationer på klinisk relevans av dessa modellstudier följde fem år senare i proof-of-concept-studier med en PARP-hämmare, olaparib, i bröst- och ovarialcancer med BrCa-mutationer^{3,4}. Nästa stora steg i utvecklingen av PARP-hämning som terapeutisk mekanism kom 2014 då Olaparib godkändes av FDA för behandling av BrCa-muterad ovarialcancer. Fortsatta studier har lett till FDA-godkännande för ovarialcancer av två andra PARP-hämmare, rucaparib och niraparib⁵⁻⁷.

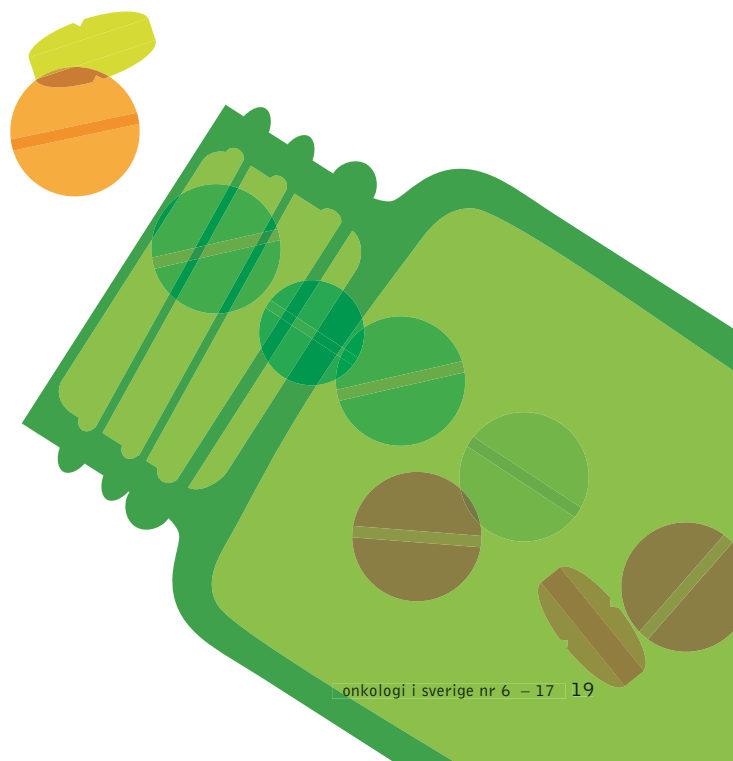
Ett nytt stort steg för PARP-hämmare presenterades på plenarsessionen på årets ASCO genom redovisningen av resultat från fas III-studien OlympiAD som prövade olaparib som andra/tredje-linjes-behandling för metastaserad

HER2-negativ bröstcancer med nedärvd BrCa-mutation (abstrakt LBA4).

Huvudresultatet i denna studie, som jämförde olaparib med "treatment of physicians choice" (capecitabine, eribulin eller vinorelbine), var en PFS-fördel för olaparib (7,2 månader vs 4,0 månader; HR 0,58). Olaparib visade också bättre resultat än kontrollgruppen med avseende på biverkningar och livskvalitet. Explorativa sub-gruppsanalyser indikerade särskild fördel för olaparib i gruppen av platinum-naiv trippel-negativ bröstcancer. I diskussion av denna studie betraktades fynden som "practice-changing". Resultaten är nu också publicerade i NEJM⁸.

Flera ytterligare studier med PARP-hämmare pågår. Dessa innefattar kombinationsbehandlingar med immunterapi-antikroppar (MEDIOLA och TOPAICO) eller kemoterapi SWOG S1416) och adjuvant-studier (OlympiA).

Diskussionen om denna studie hänvisade också till lovande fynd i prostatacancer där PARP-hämmare prövats i en grupp med defekter i DNA-reparation och till NOVA-studien i ovarialcancer som också inkluderade fall utan nedärvda BrCa-mutationer.





DUBBELBLOCKAD AV HER2 I ADJUVANT HER2-POSITIV BRÖSTCANCER

Kombinationsbehandlingar med målriktade läkemedel är nu en etablerad behandlingsform. Framträdande exempel är bruk av raf- och erk-hämmare i melanom, eller kombination av två HER2-antikroppar (trastuzumab och pertuzumab) i HER2-positiv bröstcancer. Fram till nu har denna princip endast använts vid spridd sjukdom. En ny studie presenterad på plenarsession, och redan publicerad i NEJM (LBA500)⁹, redovisade resultat från en adjuvant-studie där kombinationsbehandling överträffade enkel-behandling.

APHINITY-studien jämförde kemoterapi tillsammans med enbart trastuzumab, eller trastuzumab och pertuzumab, i en stor studie med 4 805 deltagare (abstrakt LBA500). Dubbelblockad av HER2 ledde till en signifikant förbättring av ”3-year rate of invasive-disease-free-survival” (94,1 % vs 93,2 %, p=0,045). Förplanerade undergruppsanalyser visade större effekter i de nod-positiva och

hormon-receptor-negativa grupperna. Angående biverkningar noterades en högre frekvens av grad 3 diarré i kombinations-gruppen – 9,8 % vs 3,7 %.

Diskussioner av fynden under mötet, hänvisade till liknande resultat från den tidigare publicerade ALTTO-studien som undersökte effekten av tillägg av lapatinib till trastuzumab (88 % vs 86 % ”4-year DFS”). Betydelsen av biomarkörer som kan identifiera de patienter som har mest nytta av kombinationsbehandlingen framhävs också. Diskussionen av studien, noterade också att tillägg av pertuzumab innebär mer än en fördubbling av läkemedelskostnaden.

ALECTINIB ÖVERTRÄFFAR CRIZOTINIB I ALK-POSITIV LUNGCANCER

Endast fyra år efter upptäckten av en undergrupp av lungcancer med Alk-mutationer godkändes crizotinib 2001 av FDA som ny behandling. Sedan dess har flera andra Alk-hämmare godkänts inklusive ceritinib, alectinib och brigatinib. Vissa av dessa Alk-hämmare har visat aktivitet efter tidigare behandling med crizotinib. En tidigare etablerad utmärkande egenskap hos alectinib är effekt på hjärnmetastaser.

En av de största nyheterna angående lungcancer på årets ASCO var en randomiserad fas III-studie som jämförde crizotinib och alectinib som första-linje-behandling vid Alk-positiv icke-småcellig lungcancer (abstrakt LBA 9008)¹⁰.

Studien omfattade 303 patienter varav ungefär 40 procent hade hjärnmetastaser. Resultaten med alectinib var överlag bättre och visade bland annat signifikant skillnad i 12-månaders PFS (69 % vs 49 %) och ett signifikant HR av 0,47 för död eller progression. Särskilt anmärkningsvärda för siffrorna angående hjärnmetastaser; i alectinib-gruppen uppvisade 12 % CNS-progression medan motsvarande siffra för crizotinib var 45 %.

I diskussionen av studien föreslogs alectinib som ”optimal 1st line ALK TKI choice”, med särskild hänvisning till effekt på CNS-metastaser. Diskussionen noterade även att flera fas III-studier pågår där andra nya Alk-hämmare (brigatinib, lorlatinib och ensartinib) jämförs med crizotinib. Resultat från dess studier är att vänta 2019–2020.

IDO-1-HÄMMARE NY KOMBINATIONSPARTNER FÖR PD/PD-L1 HÄMMARE

En serie positiva fas III-studier och nya godkännanden från FDA och EMA har vidgat spektrumet av tumörtyper där nya T-cells-modulerande läkemedel nu är godkända. En lista på tumörtyper där atikroppar riktade mot CTLA4, PD1 eller PDL1 nu är godkända redovisas i Tabell 1.

En stor del av pågående klinisk immunterapi-forskning består av prövningar där godkända PD1/PDL-1/CTLA4-riktade antikroppar kombineras med andra immun-modulerande substanser. Flera av dessa nya substanser är antikroppar riktade med immun-kontrollerande cellyte-proteiner.

En relativt väletablerad mekanism för sänkt immunaktivitet är sänkta nivåer av tryptofan i tumörmikromiljön. Denna aminosyra är nödvändig för T-cellers aktivitet. Kombinationsbehandlingar prövas därför nu med substanser som kan höja tryptofannivåer i tumörmikromiljön.

FDA GODKÄNDA "CHECK-POINT-ANTIKROPPAR" (2017)	
Melanom –	Ipilimumab, Pembrolizumab, Nivolumab, Ipilimumab + Nivolumab
Melanom (adjuvant) -	Ipilimumab
Icke-små-cellig lungcancer-	Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab
Njuncancer–	Nivolumab
Hodgkin lymfom –	Nivolumab, Pembrolizumab
Blåscancer –	Atezolizumab, Nivolumab, Durvalumab, Avelumab, Nivolumab, Pembrolizumab
"Head and neck cancer"	Nivolumab, Pembrolizumab
Merkel cell carcinom	Avelumab
MSI-H tarmcancer	Nivolumab
Pediatrikt melanom	Ipilimumab
Mag/magstrupe cancer	Pembrolizumab
Levercancer	Nivolumab
MSI-H eller "mis-match-repair deficient" (alla tumörtyper)	Pembrolizumab

Tabell 1.



Den nya IDO-1-hämmaren har även prövats i en fas II-studie för andra-linje-behandling av "head-neck"-cancer med pembroluzimab (abstrakt 6010). I en grupp på cirka 40 patienter noterades responsfrekvenser på mer än 30 % med liknande resultat i HPV-positiva och -negativa patienter.

En fas III-studie är redan inledd i melanom och baserat på fynd beskrivna ovan och från andra fas I/II-studier kommer sannolikt många andra att starta kommande år.

ADCS – NY LÄKEMEDELSKLASS UNDER UTVECKLING

"Antibody-drug-conjugates" är en ny typ av läkemedel som det knyts stora förhoppningar till. Ett särskilt "Clinical sci-

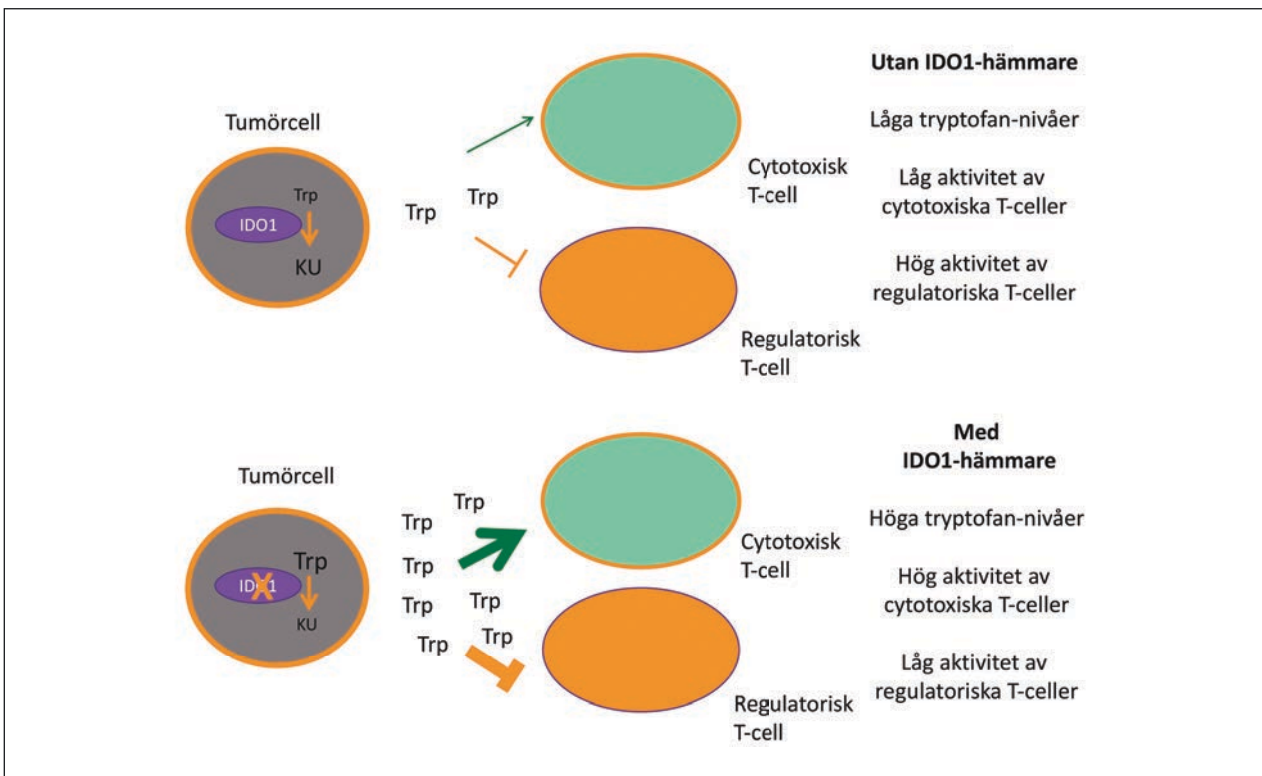


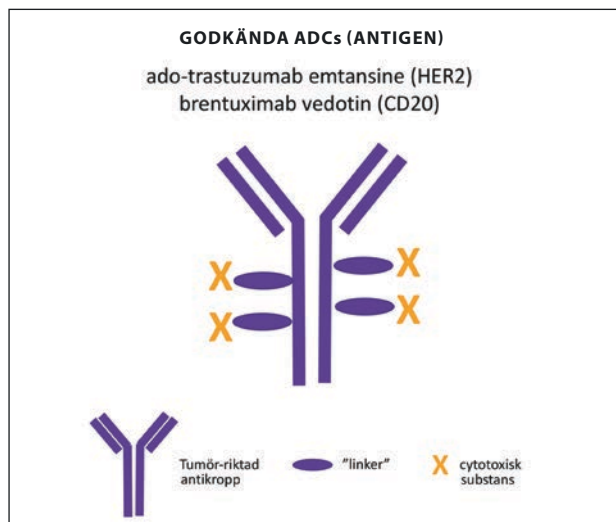
Fig. 1. Schematisk modell av verkningsmekanism för IDO1-hämmare. Enzymet IDO1 bryter ner aminosyran tryptofan (Trp) till metaboliter, inklusive kynurensyra. En hög kvot tryptofan/kynurensyra främjar immunsvaret genom att stimulera cytotoxiska T-celler och minska aktiviteten av regulatoriska T-celler. Blockering av IDO1 leder till en högre anti-tumoral immun-aktivitet.

Inom denna klass av läkemedelskandidater har epacadostat kommit längst i utvecklingen. Epacadostat verkar genom att blockera ett enzym, IDO1, som normalt bryter ner tryptofan (Figur 1).

En serie abstracts på ASCO rapporterade om fas I/II-studier där epacadostat kombinerats med nivolumab eller pembroluzimab (se t ex abstrakt 3003, 4503, 4515, 6010).

I melanom pågår en fas II-studie där epacadostat prövas tillsammans med pembroluzimab. Data från ASCO rapporterade högre responsfrekvenser (56 %) än vad som tidigare noterats i mono-terapi-studier med pembroluzimab. En grupp på cirka 40 patienter som behandlats med högre dos epacadostat, tillsammans med pembroluzimab, redovisade 55 % PFS vid 12 månader.

Fig. 2. Schematisk bild av "antibody drug conjugates (ADCs)".



ence symposium” ägnades åt denna klass av cancer-läkemedel. I anslutning till nya abstrakts inom detta område (abstrakt 106–109) gav HA Burris, Sarah Cannon Research Institute, en översikt av fältet.

ADCs har tre komponenter (Figur 2); en antikropp riktad mot ett tumör-selektivt antigen, en ”linker” och ett cytostatikum (pay-load/warhead) som frigörs från antikroppen och från ”linker” efter bindning av ADC till målcell.

Två medlemmar av denna klass är för närvarande godkända. Dessa är brentuximab vedotin, som binder till CD20, och är godkänd för Hodgkins lymfom och ALCL, samt ado-trastuzumab emtasine (Kadcyla), som binder till HER2 och är godkänd för HER2+ spridd bröstcancer.

Mer än 5 nya ADCs har för tillfället nått till fas III-studier. Målproteiner för dessa innefattar mesothelin (mesoteliom), folate-receptor alpha (ovarialcancer) och muterad EGFR (glioblastom). Resultat från dessa studier är att vänta kommande år.

Inom fältet sker en utveckling av mer och mer avancerade ADC-konstruktioner som ska öka effektivitet på målceller och minska oönskade effekter på andra celler. Ett exempel är en ny HER2-antikropp som modifierats så att varje antikroppsmolekyl bär på flera cytostatika-molekyler och därigenom förväntas öka i cytotoxisk effekt. Andra varianter är ADC-prodroger där ”payload” görs aktiva och tillgängliga genom särskild proteas-aktivitet som är förhöjd i tumörvävnad.

Diskussionen om de nya ADCs hänvisade också till pågående experimentella och kliniska kombinationsstudier. Bland dessa framhävdes särskilt lovande fynd där HER2-ADCs kombinerats med immunterapi-antikroppar i en modell för HER2-positiv bröstcancer och efterföljande kliniska studier enligt denna modell i bröstcancer, småcellig lungcancer och mesoteliom.

KONKLUSION

I allmänhet fortsätter ASCO-möten att visa hur nya insikter i tumörbiologi kan omsättas i förbättrade behandlingar.

Efter några år som nästan helt dominerats av immunterapi kan det noteras att inget av plenar-föredragen i år handlade om immunterapi. Stora förhoppningar knyts till nya kombinationer. Sannolikt kommer framtida ASCO-möten också att redovisa en serie nya typer av immunterapi-former.

I anslutning till detta kan noteras att sedan ASCO-mötet arrangerades har under hösten två nya cell-baserade immun-läkemedel godkänts av FDA¹¹⁻¹². Detta gäller genetiskt modifierade T-celler som godkänts för B-cells-lymfom och pediatrika former av AML.

Terapeutiska genombrott baserade på nyupptäckt tumörbiologi och nya läkemedelstyper är fortfarande realistiska förhoppningar.

REFERENSER

1. Bryant, H.E., et al., Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature*, 2005. 434(7035): p. 913-7.
2. Farmer, H., et al., Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*, 2005. 434(7035): p. 917-21.
3. Audeh, M.W., et al., Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*, 2010. 376(9737): p. 245-51.
4. Tutt, A., et al., Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*, 2010. 376(9737): p. 235-44.
5. Coleman, R.L., et al., Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2017.
6. Swisher, E.M., et al., Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2017. 18(1): p. 75-87.
7. Mirza, M.R., et al., Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 375(22): p. 2154-2164.
8. Robson, M., et al., Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*, 2017. 377(6): p. 523-533.
9. von Minckwitz, G., et al., Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2017. 377(2): p. 122-131.
10. Peters, S., et al., Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2017. 377(9): p. 829-838.
11. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm581216.htm>
12. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm574058.htm>

ARNE ÖSTMAN, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, ARNE.OSTMAN@KI.SE

