

## ••• bröstcancer

”Helt klart är att CDK4/6-hämmare förlänger tiden till sjukdomsprogress vid spridd hormonreceptorpositiv bröstcancer, men vi vet ännu inte vilka subgrupper av patienter som kommer att ha störst nytta av läkemedlen”, säger Niklas Loman, överläkare vid onkologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund.

CDK4/6-hämmare är en ny typ av målinriktade, selektiva läkemedel som visat sig effektiva mot flera cancerformer, bland annat hormonreceptorpositiv bröstcancer. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA har nyligen godkänt två sådana CDK4/6-hämmare, palbociklib och ribociklib, och i USA har även abemaciclib godkänts.

– Flera studier visar entydigt att CDK4/6-hämmare som tillägg till endokrin behandling förlänger tiden till sjukdomsprogress för kvinnor med lokalt avancerad och metastaserad hormonreceptorpositiv bröstcancer, säger Niklas Loman, överläkare vid onkologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus i Lund. Men vi vet ännu inte vilka subgrupper av patienter som kommer att ha störst nytta av denna behandling.



# CDK4/6-hämmare bromsar hormonpositiv bröstcancer



# progress vid spridd

**P**å senare år har det utvecklats en rad nya målinriktade läkemedel som specifikt hämmar vissa ”överaktiverade” signalvägar som har stor betydelse för att orsaka och/eller driva på sjukdomsprocessen vid olika cancerformer. Sedan de stora genombrotten med exempelvis HER2-blockeraren trastuzumab mot HER2-positiv bröst-

cancer, tyrosinkinashämmaren imatinib mot kronisk myeloid leukemi och CD20-antikroppen rituximab mot lymfom har utvecklingen gått i allt snabbare takt.

Några exempel på nyare selektiva onkologiska läkemedel är BTK-hämmare och PI3K-hämmare mot lymfom, mTOR-hämmare mot bröstcancer, anti-CD19-terapi med

CAR-T-celler och monoklonala antikroppar mot en rad hematologiska maligniteter, JAK-hämmare mot myelofibros samt immunologisk checkpointblockad med PD-1-receptorhämmare mot bland annat metastaserande lungcancer och malignt melanom. I vissa fall har sådan målinriktad terapi, som CAR-T-celler mot refraktär/recidiverande B-cells akut lymfatisk leukemi hos unga personer, visat sig vara direkt livräddande och helt kunnat bota patienter med tidigare mycket dålig prognos.

Som regel har dock de nya selektiva cancerläkemedel som specifikt hämmar olika signalvägar använts som tilläggsbehandling i kombination med mer traditionell terapi. Även om de inte kan bota respektive sjukdom har de visat sig ha bromsande effekt och kan framförallt förlänga tiden till dess att sjukdomen försämras, det vill säga förbättra den progressionsfria överlevnaden, PFS (progression free survival). En stor fördel är att dessa läkemedel oftast kan tas peroralt, och de brukar dessutom ha förhållandevis få allvarliga biverkningar.

***”Även om de inte kan bota respektive sjukdom har de visat sig ha bromsande effekt och kan framförallt förlänga tiden till dess att sjukdomen försämras, det vill säga förbättra den progressionsfria överlevnaden, PFS.”***

### NYTT GENOMBROTT MOT BRÖSTCANCER?

De senaste åren har den onkologiska behandlingsarsenalen utökats med ännu en grupp målinriktade selektiva läkemedel, så kallade CDK4/6-hämmare, som väntas få stor betydelse som tilläggsterapi vid en rad cancersjukdomar. Förhoppningarna om ett genombrott är kanske störst när det gäller den stora grupp kvinnor som har metastaserande hormonreceptorpositiv, HR-positiv (men HER2-negativ) bröstcancer. Redan nu finns två sådana CDK4/6-hämmare registrerade: palbociklib (som godkändes av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA den 9 november 2016) och ribociklib (som fick EMA-godkännande den 24 augusti 2017). Den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA har dessutom (den 27 september 2017) godkänt abemaciclib, som ännu (januari 2018) inte fått EMA-godkännande.

Bakgrunden är att cyklinberoende kinas, CDK (cyclin dependent kinase) 4 och 6 har stor betydelse för att kontrollera en viktig fas i cellcykeln, övergången mellan G1 (tillväxtfas 1) till S (syntesfas). Vid flera cancersjukdomar är

CDK4/6-signalvägen överaktiverad, vilket ökar förforyleringen av suppressorproteinet Rb (retinoblastom). Därmed inaktiveras Rb och suppressorproteinets anti-tillväxteffekter upphävs. Ett resultat blir att övergången från cellcykelns G1-fas till S-fas påskyndas och stimuleras, vilket i sin tur leder till ökad proliferation och celltillväxt.

CDK4/6-hämmare däremot ”stänger av” dessa kinaser, vilket leder till defosforylering/minskad fosforylering av Rb, som då kan verka som ett suppressorprotein som bromsar cellcykeln. Resultatet blir att cellcykeln stannar upp i mitten av G1-fasen, vilket motverkar proliferation och hämmar tillväxten av cancerceller.

För att CDK4/6-hämmare ska fungera krävs dock att suppressorproteinet Rb är intakt, vilket det som regel är vid de flesta cancerformer. Vid några tumörsjukdomar är förlust av Rb-proteinet orsak till den förhöjda aktiviteten i cellcykelns övergång mellan G1- till S-fas, men den bristande regleringen av CDK4/6-signalvägen anses vanligen bero på andra mekanismer, exempelvis genamplifiering, epigenetiska förändringar och punktmutationer i vissa andra ”nyckelmolekyler”.<sup>1</sup>

Det har visat sig att det finns en nära koppling mellan signalvägen för CDK4/6 och signalvägen för östrogenreceptorn samt att tillväxten av östrogenreceptorpositiv (ER-positiv) bröstcancer är speciellt beroende av CDK4. Det anses vara en orsak till att just hormonreceptorpositiva bröstcancerceller är så känsliga för de anti-proliferativa effekterna av CDK4/6-hämmare, i synnerhet när de kombineras med anti-östrogen terapi. Hittills är också ER-positiv bröstcancer den malignitet där CDK4/6-hämmare, tillsammans med endokrin behandling, har gett de bästa kliniska resultaten.<sup>2</sup>

### FÖRLÄNGD PROGRESSIONSFRI ÖVERLEVAD

Flera randomiserade studier, som ligger till grund för godkännandet av läkemedlen, visar att tillägg med CDK4/6-hämmare till endokrin terapi vid metastaserad HR-positiv bröstcancer förlänger tiden till det att sjukdomen progredierar. Det primära effektmåttet i dessa studier har som regel varit progressionsfri överlevnad, PFS. Eftersom studierna är relativt ”färska” saknas ännu tillförlitliga data för hur läkemedlen påverkar den totala överlevnaden, OS (overall survival).

PALOMA-1 var den första randomiserade placebokontrollerade fas II-studien där en CDK4/6-hämmare, palbociklib, kombinerades med en aromatashämmare (letrozol) som initial behandling till postmenopausala kvinnor med ER-positiv HER2-negativ avancerad bröstcancer. Median-PFS för de kvinnor som fick denna behandling blev 20,2 månader, jämfört med endast 10,2 månader för den grupp som fick enbart letrozol.<sup>3</sup>

I en uppföljande internationell dubbelblind och placebokontrollerad fas III-studie, PALOMA-2, randomiserades 666 postmenopausala kvinnor i förhållandet 2:1 till antingen palbociklib plus letrozol eller till placebo plus letrozol. Kvinnorna hade ER-positiv HER2-negativ bröstcancer, antingen lokalt avancerad tumör där resektion eller strålbehandling i kurativt syfte inte var möjlig eller metastaserad

sjukdom som inte tidigare hade behandlats systemiskt. Median-PFS för de kvinnor som fick palbociklib plus letrozol blev 24,8 månader, jämfört med 14,5 månader för de som fick placebo plus letrozol.<sup>4</sup>

I fas III-studien PALOMA-3 undersöktes effekterna av palbociklib i kombination med östrogenreceptorantagonisten fulvestrant till kvinnor med HR-positiv HER2-negativ bröstcancer, antingen metastaserad sjukdom eller lokalt avancerad tumör där resektion eller strålbehandling i kurativt syfte inte var möjlig. Hos samtliga kvinnor hade sjukdomen progredierat efter tidigare endokrin behandling, som getts antingen neoadjuvant, adjuvant eller efter metastasering.

Totalt 521 pre-, peri- och postmenopausala kvinnor randomiserades i förhållandet 2:1 till behandling med palbociklib plus fulvestrant eller placebo plus fulvestrant. Patienternas medianålder var 57 år (intervall 29 till 88 år), ungefär en femtedel var pre- eller perimenopausala, och de flesta hade tidigare behandlats med kemoterapi.

Även resultaten från denna studie visade att tillägg med CDK4/6-hämmaren förbättrade den progressionsfria överlevnaden. Median-PFS blev 11,2 månader för de kvinnor som fick palbociklib plus fulvestrant jämfört med endast 4,6 månader för de som fick placebo plus fulvestrant.<sup>5</sup> Denna kombination gjorde också att det dröjde längre innan kvinnorna fick förvärrade smärtsymtom: för de som fick palbociklib plus fulvestrant ökade smärtsymtomen först efter 8,0 månader (median), jämfört med efter endast 2,8 månader för de som fick placebo plus fulvestrant.

I fas III-studien MONALEESA-2 undersöktes effekterna av behandling med ribociklib (den andra CDK4/6-hämmare som hittills har godkänts av EMA) till postmenopausala kvinnor med HR-positiv HER2-negativ, lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer. Kvinnorna hade inte tidigare fått behandling mot det avancerade sjukdomsstadiet, men 43,7 procent hade fått neoadjuvant eller adjuvant kemoterapi och 52,4 procent hade fått antihormonell behandling (neoadjuvant eller adjuvant) innan de inkluderades i studien.

Totalt randomiserades 668 kvinnor, vars medianålder var 62 år (intervall 23–91 år). Hälften fick ribociklib plus aromatashämmaren letrozol och den andra hälften placebo plus letrozol. Resultaten visade att median-PFS blev 25,3 månader för de kvinnor som fick ribociklib plus letrozol, jämfört med 16,0 månader för de som fick placebo plus letrozol.<sup>6</sup> Den minskade risken för sjukdomsprogression sågs i samtliga undergrupper, som var indelade efter ålder, etnicitet, tidigare adjuvant eller neoadjuvant kemoterapi eller hormonell behandling samt förekomst av lever- och/eller lungmetastaser och enbart skelettmetastaser.

#### **POSITIVA RESULTAT ÄVEN MED ABEMACIKLIB**

Den tredje CDK4/6-hämmaren, abemaciklib (som i september 2017 godkändes av FDA i USA) testades i den öppna, enarmade fas II-studien MONARCH 1 som monoterapi till patienter med refraktär HR-positiv HER2-negativ metastaserad bröstcancer. I studien ingick 132 kvinnor vars sjukdom hade progredierat under eller efter tidigare endokrin terapi, och de hade fått mellan en och åtta (median tre)

linjers behandling med kemoterapi under sin metastatiska sjukdomsfas.

Det primära effektmåttet i studien var objektiv responsfrekvens, ORR (objective response rate), som efter 12 månaders uppföljning blev 19,7 procent. Klinisk nytta av behandlingen (clinical benefit rate, det vill säga komplett respons plus partiell respons plus stabil sjukdom i mer än 6 månader) konstaterades hos 42,4 procent. Den progressionsfria överlevnaden, median-PFS, var 6,0 månader och den totala överlevnaden, median-OS, var 17,7 månader.<sup>7</sup>

### ***”Förhoppningarna om ett genombrott är kanske störst när det gäller den stora grupp kvinnor som har metastaserande hormonreceptorpositiv, HR-positiv (men HER2-negativ) bröstcancer.”***

Vanligaste biverkningar var diarré, ökad trötthet och illamående, och det var bara 7,6 procent som avbröt behandlingen på grund av biverkningar. Forskarnas slutsats var att abemaciklib som singelterapi tolererades väl och visade lovande klinisk aktivitet bland denna grupp kvinnor med refraktär sjukdom och dålig prognos och som tidigare hade genomgått ett stort antal behandlingar.

I den globala, dubbelblinda fas III-studien MONARCH 2 gavs abemaciklib i kombination med östrogenreceptorantagonisten fulvestrant till kvinnor med HR-positiv HER2-negativ avancerad bröstcancer som hade progredierat trots endokrin terapi. Kvinnorna hade antingen försämrats under neoadjuvant eller adjuvant endokrin behandling, eller inom ett år efter avslutad adjuvant endokrin terapi, eller under det att de fick första linjens endokrina behandling mot metastaserad sjukdom.

Totalt 669 patienter randomiserades till antingen abemaciklib plus fulvestrant (446 kvinnor) eller placebo plus fulvestrant (223 kvinnor). Kombinationsterapien förlängde signifikant den progressionsfria överlevnaden; median-PFS var 16,4 månader för de kvinnor som fick både abemaciklib och fulvestrant jämfört med 9,3 månader för de som fick placebo plus fulvestrant. Motsvarande siffror för objektiv responsfrekvens var 48,1 procent respektive 21,3 procent.<sup>8</sup>

I den dubbelblinda randomiserade fas III-studien MONARCH 3 testades abemaciklib i kombination med en icke-steroid aromatashämmare till postmenopausala kvinnor med HR-positiv HER2-negativ avancerad bröstcancer. De

hade inte tidigare fått någon systemisk behandling mot sitt avancerade sjukdomsstadium. Sammanlagt randomiserades 493 kvinnor till behandling med antingen abemaciclib plus placebo eller abemaciclib plus en aromatashämmare (anastrozol eller letrozol).

Även i denna studie gav tillägget med abemaciclib signifikant förlängd progressionsfri överlevnad. Skillnaden var så stor att median-PFS inte uppnåddes i abemaciclib-armen under uppföljningstiden, medan den var 14,7 månader i placebo-armen, där kvinnorna fick enbart anastrozol eller letrozol.<sup>9</sup> Den objektiva responsfrekvensen var 59 procent i abemaciclib-armen och 44 procent i placebo-armen.

På bröstcancerkonferensen i San Antonio i december 2017 presenterades en prognostisk subgruppsanalys<sup>10</sup> baserad på data från studierna MONARCH 2 och MONARCH 3 och som omfattar mer än tusen kvinnor. Forskarna konstaterar bland annat att de patienter som hade levermetastaser, progesteronreceptor-negativ sjukdom och ”högggradig” tumör hade dålig prognos. Kvinnorna i alla prognostiska subgrupper hade nytta av tillägg med abemaciclib till endokrin terapi, men allra störst nytta hade de med sämst prognos. Såväl progressionsfri överlevnad som objektiv responsfrekvens förbättrades hos dessa kvinnor mer än 30 procent jämfört med de som enbart fick endokrin terapi.

Subgruppsdata från MONARCH 3 visar också att de patienter som endast hade haft ett kort behandlingsfritt intervall efter den adjuvanta endokrina terapin hade sämre prognos, men samtidigt hade de större nytta av tillägg med abemaciclib jämfört med de patienter som hade haft ett längre behandlingsfritt intervall.

### NEUTROPENI OCH DIARRÉ VANLIGA BIVERKNINGAR

Flera randomiserade fas III-studier har alltså visat att endokrin terapi plus tillägg med någon av de nya CDK4/6-hämmarna palbociclib, ribociclib eller abemaciclib på ett statistiskt signifikant sätt förbättrar såväl objektiv responsfrekvens som progressionsfri överlevnad hos kvinnor med lokalt avancerad och metastaserad HR-positiv HER2-negativ bröstcancer. Studierna har haft lite olika upplägg och är inte direkt jämförbara med varandra, men den förlängning av median-PFS som tillägg med en CDK4/6-hämmare gett har varit anmärkningsvärt lång, mellan knappt 7 månader och mer än 10 månader. Detta alltså oavsett vilket av de tre läkemedlen som har använts.

I så gott som samtliga studier konkluderar forskarna att den CDK4/6-hämmare som studerats har visat sig ha förhållandevis låg toxicitet och en acceptabel säkerhetsprofil. Som regel har läkemedlen tolererats väl, och hittills har de tre olika substanserna gett upphov till likartade biverkningar i ungerfär samma frekvens. Några vanliga subjektiva biverkningar som rapporterats i högre grad än i placeboarmarna har varit ökad trötthet, illamående och diarré. Bland grad 3–4-biverkningar tillhör neutropeni och leukopeni de vanligaste.

De biverkningar som anges i FASS för palbociclib baseras på sammanslagna data från 872 patienter som ingått i randomiserade studier. Oavsett vilket läkemedel som palbociclib kombinerades med fick dosen av palbociclib sänkas hos 34,4 procent av patienterna på grund av biverk-

ningar, och permanent utsättning på grund av en biverkning krävdes hos 4,1 procent. För ribociclib baseras de biverkningar som anges i FASS på behandling av 898 patienter som ingått i kliniska studier. Dossänkning på grund av biverkningar gjordes hos 44,6 procent av patienterna och hos 7,5 procent sattes ribociclib ut permanent.

Enligt MONARCH 3-studien var neutropeni, leukopeni och diarré de grad 3–4-biverkningar som var betydligt vanligare bland kvinnor som fick tillägg med abemaciclib jämfört med de som fick placebo. Neutropeni drabbade 21,1 procent av kvinnorna i abemaciclib-armen jämfört med 1,2 procent i placebo-armen. Motsvarande siffror för leukopeni var 7,6 procent respektive 0,6 procent och för diarré 9,5 procent respektive 1,2 procent.

***”I så gott som samtliga studier konkluderar forskarna att den CDK4/6-hämmare som studerats har visat sig ha förhållandevis låg toxicitet och en acceptabel säkerhetsprofil.”***

### ”ÄNNU BEGRÄNSAD KLINISK ERFARENHET”

Hur kommer de positiva forskningsresultaten och godkännandet av CDK4/6-hämmarna att påverka behandlingsrutinerna för svenska kvinnor med hormonreceptorpositiv HER2-negativ bröstcancer?

– Det är svårt att svara på eftersom den kliniska erfarenheten av dessa nya läkemedel ännu är begränsad, säger Niklas Loman, överläkare vid den onkologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus i Lund. Vi befinner oss nu i ett initialt skede där vi håller på att lära oss att använda CDK4/6-hämmare på ett optimalt sätt. När vi har fått ökad kunskap och erfarenhet kommer det att utkristallisera sig i vilken omfattning som dessa läkemedel kommer att förändra nuvarande standardbehandling.

– En rad studier visar samstämmigt att CDK4/6-hämmare som tillägg till endokrin behandling förlänger tiden till sjukdomsprogress för kvinnor med lokalt avancerad eller metastaserad HR-positiv HER2-negativ bröstcancer. Men vi vet ännu inte vilka subgrupper av dessa patienter som kommer att ha störst nytta av läkemedlen, och hittills saknas entydiga prognostiska markörer som kan hjälpa oss att förutsäga effekten av läkemedlen.

– Eftersom avancerad HR-positiv bröstcancer är så pass vanlig är det väldigt många kvinnor som skulle kunna komma i fråga för behandling med CDK4/6-hämmare, fortsätter Niklas Loman. Det finns en stor grupp kvinnor som har mycket god effekt av enbart endokrin behandling, och för dessa är det kanske överflödigt att lägga till ett sådant läke-

medel, åtminstone i den första behandlingslinjen. Det är därför viktigt att vi så snart som möjligt får indikationer på vilka subgrupper av patienter som i första hand bör erbjudas tillägg med en CDK4/6-hämmare.

– Själv har jag hittills bara erfarenhet av behandling med det läkemedel som först registrerades, palbociklib, men enligt studierna tycks effekterna och biverkningarna av de olika CDK4/6-hämmarna vara i stort sett likvärdiga, säger Niklas Loman. För patienterna och sjukvården är det en stor fördel att dessa läkemedel tas peroralt, och de subjektiva biverkningarna tycks vara förhållandevis lindriga och hanterbara. Flera av mina patienter har exempelvis upplevt ökad trötthet, men det är förstås svårt att veta hur stor del av sådana symtom som beror på läkemedlet respektive sjukdomen.

### ”BEHÖVS ÖKADE RESURSER FÖR TÄTARE UPPFÖLJNING”

Niklas Loman betonar att de glädjande forskningsframstegen och registreringerna av de nya läkemedlen även kommer att innebära en utmaning för sjukvården.

– På grund av den förhöjda risken för neutropeni och leukopeni föreskriver läkemedelsfabrikanten för palbociklib att blodprov tas med vissa intervaller, och min erfarenhet är att det ofta behövs dosjusteringar i början av behandlingen. Jämfört med enbart endokrin terapi leder därför den tätare uppföljningen och de förändrade rutinerna till ökad belastning på bröstcancerklinikerna i form av exempelvis flera tider för besök hos kontaktsjuksköterska och läkare.

– Men detta är ett kärt besvär, eftersom det naturligtvis är glädjande om behandlingen leder till att tiden till progress förlängs, fortsätter Niklas Loman. Kvinnorna kan då få många månader extra med bättre livskvalitet, och det dröjer längre tills de behöver intravenös kemoterapi. För patienten kan de tätare kontroller som följer med insättning av CDK4/6-hämmare innebära ökad bundenhet, men det kan också vara en viss trygghet att oftare få kontakt med sjukvårdspersonal efter att nyligen ha fått besked om att man har en lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom.

– Om alla kvinnor som kan komma i fråga för tilläggshandling med en CDK4/6-hämmare i nuläget skulle påbörja en sådan terapi kommer det att krävas ett stort resurstillskott till bröstcancerklinikerna, inte bara på grund av ökade läkemedelskostnader utan också på grund av ökat personalbehov för tätare kontroller och provtagning. Med dagens befintliga resurser skulle det därför knappast vara praktiskt möjligt att erbjuda behandlingen till alla. Det är ett kliniskt dilemma, eftersom vi för närvarande som sagt har svårt att välja ut vilka kvinnor som är mest betjänta av tilläggsterapi med CDK4/6-hämmare.

### GODKÄND INDIKATION ÄR ÄNNU EJ SUBVENTIONERAD

Niklas Loman påpekar också att det medicinska EMA-godkännandet är en sak, medan subventionering/rabattering av de registrerade läkemedlen är en annan. Enligt FASS är palbociklib indicerat för behandling av HR-positiv HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer, antingen i kombination med en aromatashämmare eller i kombination med fulvestrant till kvinnor som tidigare erhållit endokrin behandling.

Men enligt ett beslut från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, 2017-06-15 (diarienummer 3686/2016), och som gäller från 1 juli 2017, subventioneras läkemedlet endast för behandling i kombination med en aromatashämmare. Palbociklib i kombination med fulvestrant till kvinnor som tidigare fått endokrin terapi ingår alltså ännu inte i högkostnadsskyddet. På förfrågan uppger dock läkemedelsföretaget att man har lämnat in en separat ansökan om subvention även för den EMA-godkända indikationen, men hittills (januari 2018) har TLV inte fattat något beslut angående denna.

– Eftersom det här är fråga om mycket dyra läkemedel som de flesta patienter har svårt att själva bekosta innebär det i praktiken att vi ännu inte kan använda palbociklib som andra linjens behandling i kombination med fulvestrant, säger Niklas Loman. Vi hoppas därför att även denna indikation snart ska bli subventionerad så att det blir möjligt för fler kvinnor att få också den terapikombinationen. Det skulle dessutom bidra till att snabbare ge oss en bredare klinisk erfarenhet av vilka subgrupper av bröstcancerpatienter som har störst nytta av CDK4/6-hämmare.

I TLV:s beslut och underlag för beslut om subvention (dnr 3686/2016) av den första indikationen för palbociklib (i kombination med en aromatashämmare) betonas att det än så länge finns begränsade data gällande total överlevnadsvinst och behandlingens längd och att de hälsoekonomiska bedömningarna därför blir osäkra. Enligt TLV:s analys, med hänsyn till rådande osäkerheter, skulle kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår, QALY (Quality-Adjusted Life Year) för tilläggshandling med palbociklib bli högre ”än vad TLV normalt accepterar för sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad”.

Företaget och landstingen har dock tecknat en sidoöverenskommelse om riskdelning som gäller i tre år och som enligt TLV kommer att innebära minskad osäkerhet och lägre behandlingarkostnader, och därmed reduceras kostnaden per QALY. TLV skriver i beslutet: ”Med riskdelningen i sidoöverenskommelsen blir kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår i TLV:s grundscenario cirka 890 000 kronor. TLV bedömer att kostnaden inte överstiger den kostnad som TLV finner är rimlig för behandling av sjukdomar med mycket hög svårighetsgrad.”

Den andra CDK4/6-hämmare som EMA-godkänts, ribociklib, är enligt FASS indicerad för behandling i kombination med en aromatashämmare, som initial endokrinbaserad terapi till postmenopausala kvinnor med HR-positiv HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer. Läkemedelsföretaget bekräftar att man för denna indikation har lämnat in en ansökan om subventionering till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, men ännu (januari 2018) har det inte kommit något beslut i ärendet från TLV.

### CDK4/6-HÄMMARE ÄVEN MOT HER2-POSITIV BRÖSTCANCER?

Vilka framtida möjligheter kan förväntas när det gäller behandling med CDK4/6-hämmare mot bröstcancer? Vilka nya indikationer och kombinationer kan bli aktuella?

– Det är i nuläget svårt att spekulera om, och just nu har vi fullt upp med att försöka tillgodogöra oss och implemen-



"Vanliga biverkningar av behandling med CDK4/6-hämmare är neutropeni och leukopeni, och min erfarenhet är att det ofta behövs dosjusteringar i början av behandlingen", säger Niklas Loman.

## ••• bröstcancer

tera de positiva forskningsresultat som redan finns, svarar Niklas Loman. Det tycks dock vara klarlagt att det inte fungerar bra att kombinera CDK4/6-hämmare med cytotatika.

Vid ett symposium om HER2-positiv bröstcancer i Stockholm den 6 oktober 2017 föreläste bland andra Sandra Swain, professor i medicin vid Georgetown University, Washington, USA. Hon är en av världens ledande bröstcancerforskare och har lett flera stora internationella kliniska studier. Enligt Sandra Swain tyder mycket på att CDK4/6-hämmare inte bara kan innebära ett genombrott vid HR-positiv HER2-negativ bröstcancer utan även kan bli ett värdefullt bidrag till behandlingsarsenalen mot HER2-positiv bröstcancer. Hon hänvisade bland annat till en studie som visar att terapiresistens mot trastuzumab åtminstone delvis kan övervinnas med hjälp av tillägg med CDK4/6-hämmare<sup>11</sup>.

Sandra Swain nämnde också ett halvdussin pågående studier där CDK4/6-hämmare används som tilläggsterapi vid HER2-positiv bröstcancer:

- PALTAN (NCT02907918) är en fas II-studie där kombinationen palbociclib plus letrozol plus trastuzumab används som neoadjuvant behandling vid HR-positiv HER2-positiv bröstcancer i stadium II och III.
- PATINA (NCT02947685) är en fas III-studie som utvärderar tillägg med palbociclib eller placebo i kombination med endokrin terapi och trastuzumab vid HR-positiv HER2-positiv bröstcancer.
- PATRICIA (NCT02424220) är en fas II-studie med två kohorter. Den ena består av kvinnor med östrogenreceptornegativ HER2-positiv bröstcancer som får palbociclib i kombination med trastuzumab, och den andra av kvinnor med östrogenreceptorpositiv HER2-positiv sjukdom som får kombinationen palbociclib plus trastuzumab plus letrozol.
- NCT02675231 är en fas II-studie där kombinationen palbociclib plus trastuzumab prövas till kvinnor med HER2-positiv bröstcancer som har hjärnmetastaser.
- MonarcHER (NCT02675231) är en fas II-studie av kvinnor med HR-positiv HER2-positiv bröstcancer. Tre behandlingsarmar jämförs: abemaciclib plus trastuzumab, abemaciclib plus trastuzumab plus fulvestrant samt trastuzumab plus standardkemoterapi.
- NCT02657343 är en fas I/II-studie där kombinationen ribociclib plus trastuzumab jämförs med ribociclib plus trastuzumab emtasin (T-DM1) till kvinnor med avancerad HER2-positiv bröstcancer.

Dessutom pågår kliniska studier av behandling med CDK4/6-hämmare vid en rad andra maligniteter än bröstcancer, exempelvis icke småcellig lungcancer (speciellt till den subgrupp av patienter som har KRAS-mutationer), mantelcellslymfom, liposarkom, malignt melanom, glioblastom samt cancer i bukspottkörtel, tjocktarm och ändtarm. Flera tidiga lovande resultat har rapporterats, men det kommer förstas att dröja innan det går att bedöma hur stora framsteg (eller till och med genombrott) som utvecklingen av CDK4/6-hämmarna kommer att innebära.

### REFERENSER:

1. Hamilton E, Infante J. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2016; 45: 129-38
2. CDK4/6 inhibitors: where they are now and where they are headed in the future. A conversation with Geoffrey I Shapiro, MD, PhD. *ASCO Post* May 10, 2017, CE supplement: CDK4/6 inhibitors
3. Finn RS 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 randomized phase 2 study. *Lancet Oncology* 2014; 16: 25-35
4. Finn RS et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2016; 375: 1925-36
5. Cristofanilli M et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicenter, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncology* 2016; 17 (4): 425-39
6. Hortobagyi GN et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2016; 375: 1738-48
7. Dickler MN et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Clinical Cancer Research* 2017; 23 (17): 5218-24
8. Sledge GW et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35 (25): 2875-84
9. Goetz MP et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35 (32): 3638-46
10. Goetz MP et al. The benefit of abemaciclib in prognostic subgroups: An exploratory analysis of combined data from the MONARCH 2 and 3 studies. Abstract and oral presentation at 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8, 2017
11. Goel S et al. Overcoming therapeutic resistance in HER2-positive breast cancers with CDK4/6 inhibitors. *Cancer Cell*. 2016; 29 (3): 255-69

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT  
FOTO: ALINE LESSNER

