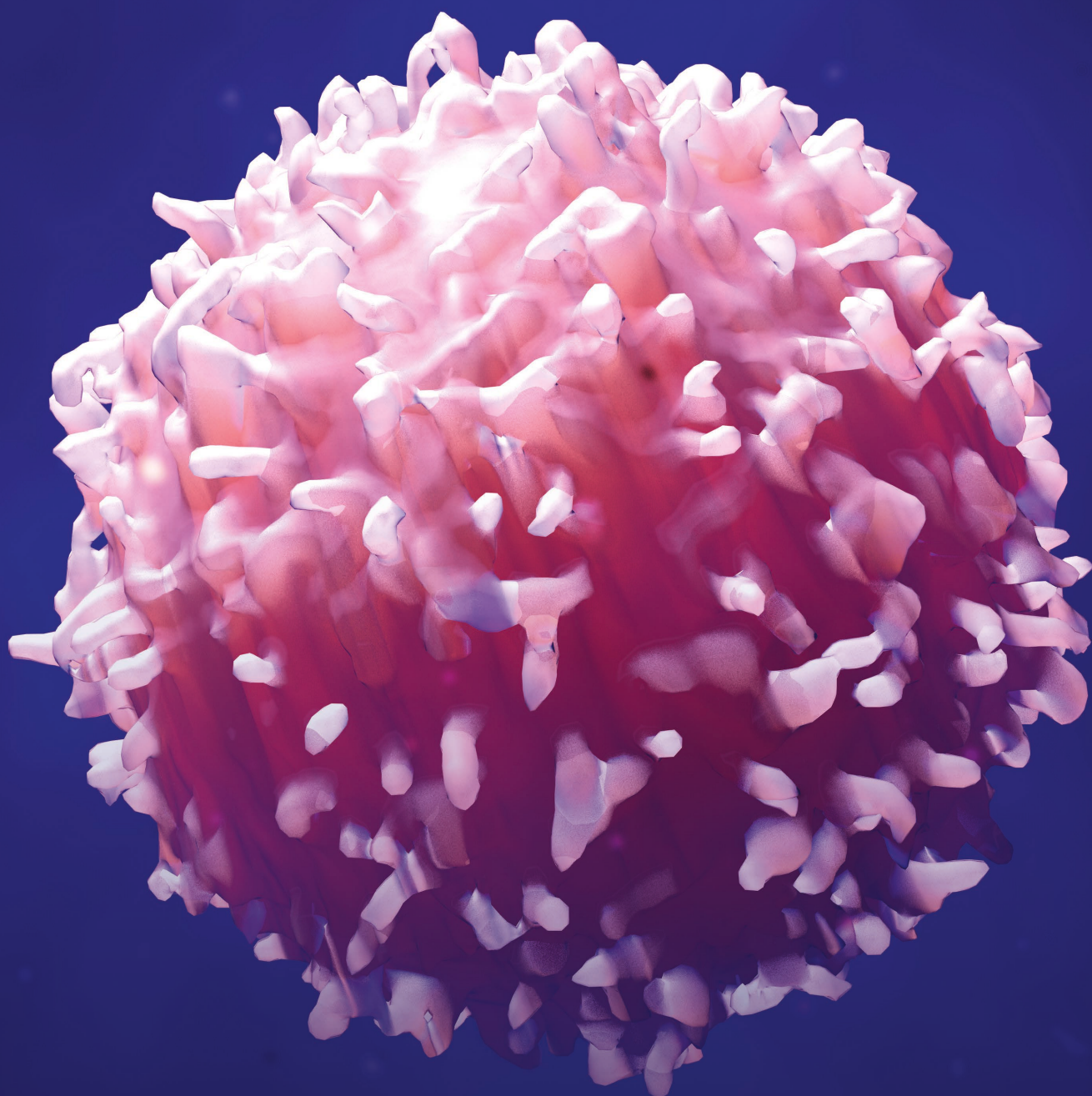




**Nya kombinations-
behandlingar gör att fler
kan ha nytta av immu-
n-
antikroppar**

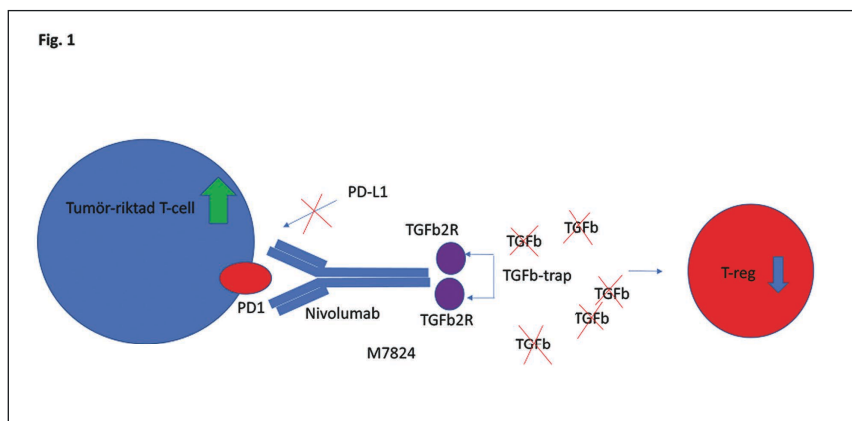
OSAS

Rapporteringen från det stora årliga ASCO-mötet domineras av resultat från fas III-studier. Mötet innehåller dock även andra typer av nyheter. En serie sessioner (Developmental Therapeutics) ägnas åt nya läkemedelskandidater som befinner sig i tidigare faser av utvecklingen. Särskild uppmärksamhet brukar ägnas läkemedel med nya verkningsmekanismer eller substanser som visar speciellt lovande resultat i fas I/II-studier.

Det skriver professor **Arne Östman** vid Karolinska Institutet och **Magnus Frödin**, Karolinska Institutet/NKS som här sammanfattar ett urval av presentationer från "oral abstract"-sessionerna inom området Developmental Therapeutics. Urvalet behandlar immun-modulerande läkemedel, cell-terapi med T-celler, nya HER2-riktade antikroppar och en ny klass läkemedel som påverkar tumörers svar på syrebrist.

De nya immun-stimulerande antikropparna som aktiverar T-celler utgör tveklöst den mest positiva utvecklingen inom cancerläkemedelsområdet de senaste fem åren. Ett av många tecken på detta är årets Nobelpris till Jim Allison och Tasuku Honjo.

Välkända exempel är antikroppar riktade mot CTLA4, PD1 eller PD-L1 som används i sena stadier av till exempel melanom, lungcancer, njurcancer, blåscancer och undergrupper av kolorektalcancer. Senaste åren har utvecklingen fortsatt med starka resultat bland annat från första-linjes kombinations-behandlingar med kemoterapi i lungcancer, positiva fas III-resultat från adjuvanta melanomstudier och lovande tidiga resultat i tidig lungcancer.^{1,2,3}



Figur 1. Kombinerad aktivering av tumör-riktade T-celler och blockering av regulatoriska T-celler: M7824 är ett multifunktionellt protein bestående av nivolumab och delar av TGFb-receptorer. Tillsammans kan denna molekyel samtidigt blockera PD1 och minska TGFbeta-signalerings. Detta leder till ökad aktivitet av tumör-riktade T-celler (nivolumab) och minskad aktivitet av regulatoriska T-celler (TGFbeta-receptor-delen).

I anslutning till dessa fynd finns stort intresse att utveckla kombinationsbehandlingar som ökar andelen patienter som har nytta av immun-antikroppar. Avdelningen om nya immunaktiva läkemedelskandidater ägnade en särskild session åt substanser som verkar genom att blockera eller hämma immunreglerande cytokiner.

Modifierat IL-2: IL2 är en kraftfull stimulator av T-celler och är känd sedan tidigare som en av de först godkända immunmodulerande läkemedlen. NKTR-214 är en modifierad variant som hävdas bevara gynnsamma stimulatoriska effekter på T(killer)- och NK-celler, men som inte stimulerar de immun-bromsande Treg-cellerna⁴.

Abstrakt 3006 presenterade första resultat från kliniska studier där NKTR-214 kombinerades med en T-cell-stimulerande antikropp (nivolumab). Studien redovisade resultat från cirka 100 patienter. Biverkningsmönstret var acceptabelt utan större ändringar än vid nivolumab-behandling enbart. Effekt-data är fortfarande tidiga, men den efterföljande diskussionen noterade tendenser till bättre resultat än vad som sågs i de ursprungliga tidiga studierna med enbart nivolumab.

Kombinerad PD-L1 och TGF-beta-blockad: TGFbeta är en multi-funktionell klass av hormon-liknande ämnen som bland annat uppvisar stark immun-hämmande effekt. Störd TGFbeta-signalerings är beskriven i många tumörtyper, inklusive HPV-associerade tumörer som cervix- anal- och head/neck-cancer.

M7824 är en "bi-specifik" antikropp som samtidigt blockerar PD-L1 och TGF-beta och som i djurmodeller uppvisat anti-tumoral effekt (Fig. 1)⁵. Abstrakt 3007 presenterade första kliniska data från en liten grupp på 17 fall med HPV-associerade tumörtyper. Immune-aktivering kunde påvisas och bland de 17 fallen uppvisades en ORR på 35 %. Baserat på dessa resultat har en fas II-studie startats.

MODIFIERADE T-CELLER

Behandling med infusion av tumör-dödande T-celler har en mer än 20 år lång experimentell historia. Sedan 2017 har denna behandlingsprincip nu tagit plats bland godkända behandlings-principer. En session på ASCO sammanfattade utvecklingen inom detta område och gav exempel från pågående studier.

T-cellsbehandlingar kan delas in i två huvudgrupper⁶. Gruppen med längst historia innefattar infusion av T-celler som isolerats från patientens tumör (TILs (tumor infiltrating lymphocytes)), och odlats ex vivo före infusion. Den andra huvud-principen innefattar återinfusion av genetiskt modifierade T-celler i patienter (CAR-T-cells).

CAR-T-celler: Två arbeten publicerade i NEJM har visat resultat med två liknande CAR-T-cell-preparationer, som var tillräckligt starka för att leda till godkännande av FDA och EMA^{7,8}. De modifierade T-celler som användes var ombyggda för att särskilt känna igen celler som uttrycker CD19; ett ytprotein som uttrycks på alla B-cells-maligniteter. Studierna genomfördes på behandlings-refraktära B-cells-maligniteter och visade imponerande resultat inklusive 90 % 6-månaders överlevnad och 52 % 18-månaders-överlevnad^{7,8}. Dessa nya behandlingar är nu godkända för behandling av "diffuse large B-cell lymphoma".

Abstract 3003 redovisade uppdateringar från den tidigare publicerade ZUMA1-studien som bekräftade att de goda effekterna kvarstod med längre uppföljningstid. Studien kunde också visa att effekter 3 månader efter behandlingsstart var starkt förknippat med långvarig nytta.

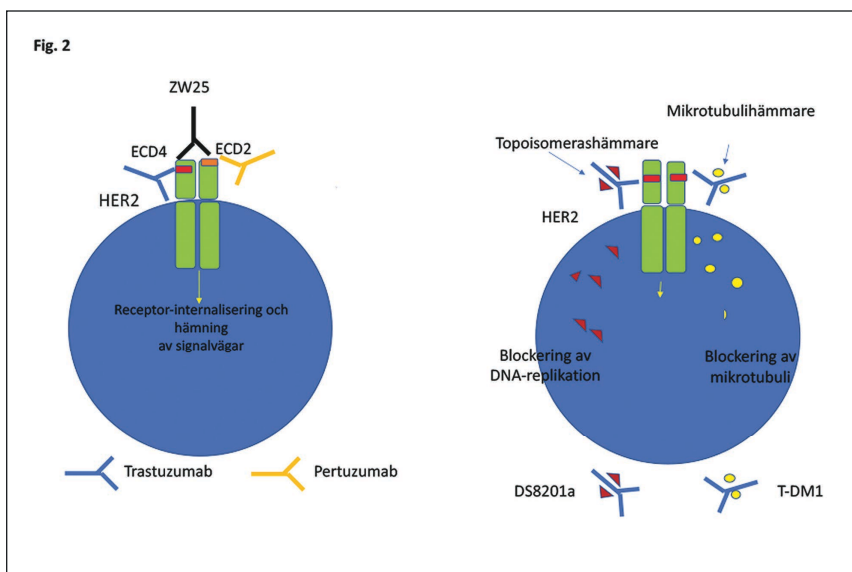
"Tumor infiltrating lymphocytes": Angående TILs knyts stora förhoppningar till nya möjligheter att under ex vivo/cellodlings-fasen av T-cellsisolering kunna identifiera de T-celler som har största förmågan att döda tumörceller. Detta sker genom att isolera och expandera de T-celler som är riktade mot unika "neo-antigen" som endast produceras av tumörceller. Denna princip bör öka effektivitet och minska biverkningar från T-celler som angriper frisk vävnad. Flera fallstudier enligt denna princip har presenterats de senaste åren^{9,10}.

ASCO-sessionen om TILs diskuterade en studie inom detta område (abstrakt 3004) som fokuserade på HPV-associerade tumörtyper. HPV-infektion är förknippat med produktion av särskilda virusproteiner, E6 och E7, och studien använde T-celler som anrikats för att visa aktivitet mot dessa proteiner. Bland en grupp på 18 fall av cervix-cancer noterades 2 CR, och ytterligare 3 PR.

Fortsatta studier är att vänta.

NYA HER-RIKTADE LÄKEMEDEL

HER2 är ett cellyteprotein som är överuttryckt i en under-



Figur 2.
Olika typer av HER2-riktade antikroppar. Trastuzumab binder till D2-delen av HER2 och Pertuzumab binder till D4-delen. Den nya antikroppen, ZW25, binder till båda dessa delar (vänster del av figuren). T-DM1 är ett antikropps-konjugat där trastuzumab är kopplat till en taxan-liknande substans medan den nya antikroppen DS8201a består av Trastuzumab kopplat till en topoisomerashämmare (höger del av figuren).

grupp av bröstcancer, och också i en andel av magcancer. Läkemedel riktade mot detta protein hör till de stora framgångarna inom cancer-läkemedelsutvecklingen under de sista 20 åren.

En av dessa antikroppar, trastuzumab används för adjuvant behandling av HER2-positiv bröstcancer. Denna antikropp och en annan HER2-antikropp, pertuzimab, används även för behandling av spridd bröstcancer, där särskilt god effekt setts när de två läkemedlen används tillsammans. Ytterligare HER2-riktade läkemedel, godkända för bröstcancer, är en HER2-antikropp kopplad till cytostatika, trastuzumab-emtansine, och en små-molekyl, lapatinib, som stänger av signaleringsförmågan hos HER-2. Trastuzumab är också godkänd för spridd magcancer.

Årets ASCO-möte ägnade en särskild session åt nya HER2-riktade medel under utveckling (se Fig. 2).

Ny dubbel-riktad antikropp: ZW25 är en ny antikropp med särskilda egenskaper (abstrakt 2500). Denna antikropp kan samtidigt binda två olika ytor på HER 2 (Fig. 2). Enligt försök i cellmodeller leder detta till en mer effektiv nedbrytning av mål-proteinet och ökad anti-tumoral effekt. En första patientstudie rapporterades. Studien omfattade 42 fall, varav de flesta hade bröst- eller mag-cancer som tidigare behandlats med andra HER2-riktade läkemedel. Inga grad-4-biverkningar noterades. Bland 20 bröstcancerfall noterades 6 "partial response" och 3 "stable disease". Bland de 13 magcancerfallen var motsvarande siffror 4 "partial response" och 1 "stable disease".

En ny cytostatika-kopplad HER2-antikropp: DS8201a är HER2-antikropp kopplad till cytostatika (abstrakt 2501), och därför alltså "nära släkting" till trastuzumab-emtansine (se Fig. 2). Särskilda egenskaper som framhävdes med det nya antikropps-konjugatet var mer effektiv cytostatika, och en högre "laddning" av antikroppen med cytostatika. Tidigare resultat har presenterats i Lancet Oncology 2017¹¹. Årets presentation fokuserade på effektdata. Bland HER2-amplifierade fall av spridd bröstcancer, som fått tidigare HER2-läkemedel, syntes ORR på cirka 50 % i en grupp på

cirka 100 patienter. Biverkningsrapporteringen antydde kommande problem med 20 % "serious TEAE".

Fortsatta studier kommer att visa om dessa nya läkemedel förmår att hitta en produktiv plats i tidigare behandlingslinjer för etablerade HER2-läkemedel eller bland nya HER2-diagnoser.

HIF-RIKTADE LÄKEMEDEL

Inaktivering av tumörsuppressorgen VHL är den vanligaste genetiska förändringen i njurcancer. Den normala funktionen av VHL är reglering av cellers svar på syrebrist (hypoxi). Förlust av VHL leder till en uppreglering av flera gener som normalt induceras av syrebrist. Detta leder bland annat till ökad kärlbildning som bidrar till tumörväxt. Många av dessa effekter är beroende av transkriptionsfaktorer; HIFs (hypoxia-inducible factors).

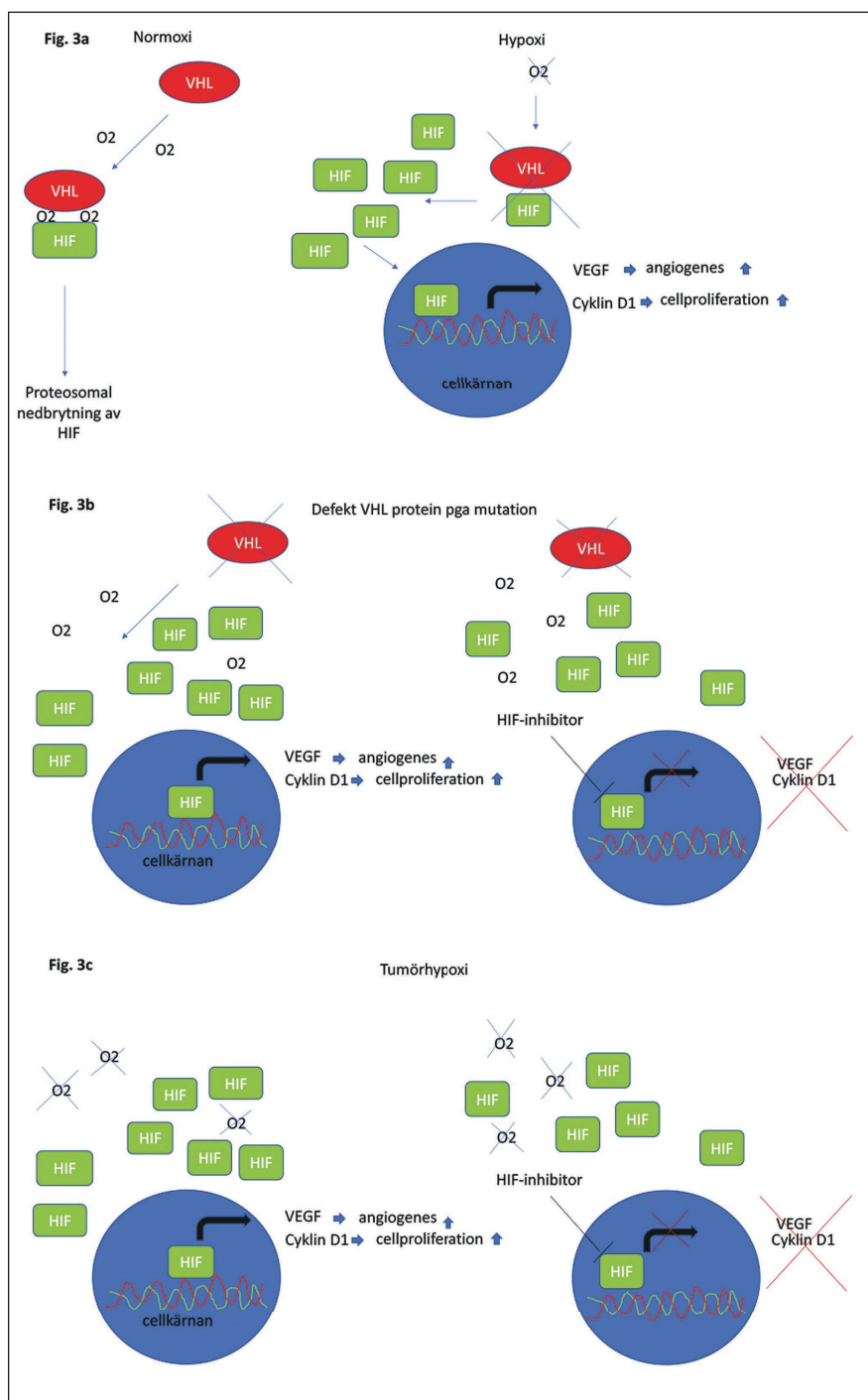
Sammantaget har detta etablerat ett intresse för att utveckla inhibitorer till dessa transkriptionsfaktorer. Sådana substanser skulle även kunna ha effekter i andra tumörtyper där syrebrist bidrar till utveckling av mer aggressiva och behandlings-okänsliga tumörvarianter (Fig. 3).

Den första rapporten om kliniska studier med HIF-inhibitorer publicerades tidigare i år i J Clin Onc med de första resultaten från en Fas 1-studie på 51 fall, där responser sågs i cirka 10 % av fallen¹².

Denna publikation följdes upp på ASCO i en session om läkemedel riktade mot nya målproteiner (abstract 2508).

PT2977 är en HIF-hämmare som är tio gånger mer aktiv än den tidigare publicerade substansen. Resultat från en fas 1-studie med totalt 51 fall rapporterades. Effekt på målproteinet kunde demonstreras genom konsistent sänkta nivåer av Hb; en förväntad effekt av HIF-hämmare. Biverkningarna var måttliga, och inkluderade anemi som kunde kompenseras med transfusioner eller EPO-behandling. Bland de 6 njurcancerfallen som behandlades med "måldos" uppvisade 5 "partial response" eller "stable disease". Flera av dessa svar var pågående och längre än sex månader.

... utveckling i forskningsfronten



Figur 3.
HIF som nytt läkemedels-mål. HIF1 är en transkriptionsfaktor som normalt aktiveras vid hypoxi och leder till induktion av bland annat angiogenes och cell-proliferation. Vid normoxi binder VHL till HIF, vilket leder till nedbrytning av HIF (A). I njurcancer är VHL inaktiverat vilket leder till hypoxi-oberoende hög HIF-aktivitet som bidrar till tumörbildning (B). I hypoxiska tumörer är HIF1-aktivitet också hög (C). Nya HIF-hämmare kan motverka HIF-beroende pro-tumoral effekter i VHL-muterade tumörer och hypoxiska tumörer (B och C).

Sammanlagt bedömdes resultaten som lovande och fas II-studier har initierats. Om dessa faller väl ut utgör de ytterligare ett exempel på hur kunskap om tumörbiologi kan omvandlats till nya behandlingsprinciper.

Utvecklingen av cancer-läkemedel drivs fortfarande av en blandning av vetenskap, trend-känsliga förhoppningar och "trial and error". Bland substanser som introducerats på de större "Developmental Therapeutics"-sessionerna de senaste fem-tio åren har endast en minoritet nått hela vägen fram till positiva fas III-studier, godkännande och implementering i sjukvården.

Om någon av de substanser eller principer som diskuterats ovan når ända fram kommer framtiden att utvisa. Ett

är dock redan nu tydligt: grundläggande forskning inom bland annat tumörbiologi, cellbiologi, immunologi och medicinsk kemi förblir den mylla ur vilken de nya läkemedlen groer.

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



MAGNUS FRÖDIN, PHD, LÄKARE, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET/TEMA CANCER, NKS, MAGNUS.FRODIN@KI.SE



Fotnot: Mer detaljerad information finns att hämta i abstrakten som är tillgängliga på "<https://meetinglibrary.asco.org/>".

REFERENSER

1. Antonia, S.J., et al., Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2017. 377(20): p. 1919-1929.
2. Eggermont, A.M.M., et al., Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*, 2018. 378(19): p. 1789-1801.
3. Forde, P.M., et al., Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2018. 378(21): p. 1976-1986.
4. Charych, D.H., et al., NKTR-214, an Engineered Cytokine with Biased IL2 Receptor Binding, Increased Tumor Exposure, and Marked Efficacy in Mouse Tumor Models. *Clin Cancer Res*, 2016. 22(3): p. 680-90.
5. Lan, Y., et al., Enhanced preclinical antitumor activity of M7824, a bifunctional fusion protein simultaneously targeting PD-L1 and TGF-beta. *Sci Transl Med*, 2018. 10(424).
6. June, C.H., et al., CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*, 2018. 359(6382): p. 1361-1365.
7. Neelapu, S.S., et al., Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, 2017. 377(26): p. 2531-2544.
8. Maude, S.L., et al., Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*, 2018. 378(5): p. 439-448.
9. Tran, E., et al., T-Cell Transfer Therapy Targeting Mutant KRAS in Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 375(23): p. 2255-2262.
10. Zacharakis, N., et al., Immune recognition of somatic mutations leading to complete durable regression in metastatic breast cancer. *Nat Med*, 2018. 24(6): p. 724-730.
11. Doi, T., et al., Safety, pharmacokinetics, and antitumor activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study. *Lancet Oncol*, 2017. 18(11): p. 1512-1522.
12. Courtney, K.D., et al., Phase I Dose-Escalation Trial of PT2385, a First-in-Class Hypoxia-Inducible Factor-2alpha Antagonist in Patients With Previously Treated Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*, 2018. 36(9): p. 867-874.

- ▶ **Kostnadsfritt behandlingsstöd**
- ▶ **Enkelt** – samlingsplattform med fokus på instruktionsfilmer
- ▶ Även som **APP** – notiser för nypubliceringar

INSTRUKTIONSFILMER INOM ONKOLOGI FÖR DIG OCH DINA PATIENTER

Ett enda klick för rätt och säker läkemedelsanvändning

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se

