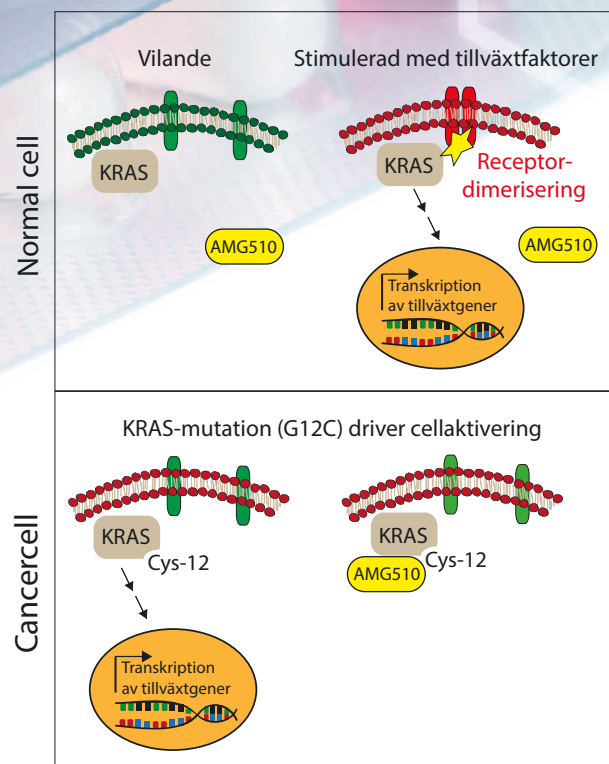




Fig. 1. Schematisk modell av verkningsmekanismen för den KRAS(G12C)-riktade molekylen AMG510. I en normal cell sker aktivering av signalproteinet KRAS till följd av att tillväxtfaktorer stimulerar receptor-dimerisering. I tumörceller förekommer en muterad variant av KRAS, (KRAS(G12C)), som signalerar oberoende av tillväxtfaktorreceptorer. AMG510 binder in till denna muterade KRAS-variant i cancerceller och kan därmed irreversibelt blockera tumörstimulerande signalering.



ASCO 2019:

LÄKEMEDEL I TIDIG UTVECKLING – *lovande fynd utanför immunonkologins huvudfåra*

Vid sidan av fortsatt intensiva aktiviteter inom området immunonkologi utvecklas läkemedel som har ursprung i andra delar av tumörbiologin. I denna rapport från "Developmental Therapeutics"-sessionerna på ASCO-mötet 2019 diskuteras några av dessa. De nya substanserna har skilda verkningsmekanismer inklusive blockering av onkogenen RAS, angrepp på DNA-reparation och målstyrning av cytostatika. Resultaten är tidiga och preliminära men illustrerar hur grundläggande cellbiologiforskning fortsätter att leverera kunskap som går att använda för läkemedelsutveckling.

2019 års upplaga av ASCOs årsmöte arrangerades i Chicago och innehöll, som tidigare år, några särskilda sessioner ägnade åt läkemedel i tidig fas av klinisk utveckling (Developmental Therapeutics). Flera av de abstrakt som presenterades inom detta program behandlade nya immun-modulerande substanser. Ett återkommande tema i diskussionerna var svårigheterna att hitta rationella grunder för kombinationer av olika immun-modulatorer. Det varslades även om frånvaro av riktigt starka behandlingssvar utöver de som kom från de tidiga kombinationsstudierna med CTLA4- och PD1-hämmare i melanom.

Vid sidan av dessa studier presenterades en serie nya läkemedelskandidater med nya verkningsmekanismer utanför immun-området. Samtliga mötesabstrakt finns tillgängliga på <https://meetinglibrary.asco.org/>.

FÖRSTA KLINISKA DATA

En serie nu väletablerade läkemedel verkar genom att blockera muterade och aktiverade tillväxtfaktorer eller deras ned-

ströms signalkomponenter. Bland de mest bekanta läkemedlen i denna kategori är EGFR-hämmare i lungcancer och b-raf-hämmare i melanom.

Ett liknande målprotein som i mer än tjugo år varit föremål för läkemedelsutveckling är KRAS. Detta viktiga signalprotein är muterat i många olika tumörtyper inklusive lung-, pankreas- och colon-cancer.

En stor nyhet på ASCO-mötet var de första resultaten från kliniska studier med ett nytt KRAS-riktat läkemedel (abstrakt 3003). Denna molekyl, AMG510, blockerar irreversibelt en av de vanligaste muterade KRAS-formerna (G12C) där aminosyra 12 (glycin) är muterat till cystein (se Figur 1). Denna variant förekommer i cirka 15 procent av icke-småcellig lungcancer och 2–5 procent av colorektal cancer.

Resultaten som presenterades var från en fas I-studie som rekryterat 35 patienter varav 29 hade uppföljningsdata. Samtliga rekryterade fall hade tumörer med KRAS (G12C)-mutationen och bland de rapporterade fallen var

10 fall av lungcancer och 18 fall av colorektal cancer. De mest lovande resultaten syntes i lungcancer med 5/10 fall av partiell respons (PR) och 4/10 ”stable disease”. Uppföljningstiden var generellt kort, men bland lungcancerfallen fanns ett fall med knappt 7 månaders rapporterad PR.

Sedan dessa uppmärksammade data rapporterades har viss ny information tillkommit. På ESMO-mötet i Barcelona under hösten presenterades uppdaterade data med fler fall och längre uppföljning. Data som då framhövdes var en ”disease control rate” på 92 procent bland de colorektal-cancer-patienter som behandlats med måldosen 960 mg/dag. Uppdateringen om lungcancer innefattade en ”disease control rate” på 100 procent bland de 13 fall som behandlats med måldosen. Dessa fynd har också beskrivits i tidigare nummer av *Onkologi* i Sverige.

Parallellt med den snabbt expanderande kliniska utvecklingen av detta lovande läkemedel fortsätter prekliniska studier. En artikel från oktober i tidskriften *Nature* beskrev gynnsamma effekter i djurmodeller på tumör-immunövervakning efter KRAS (G12C)-blockering¹. Goda resultat från kombinationsbehandlingar med ”checkpoint-hämmare” beskrevs också och dessa kommer eventuellt att utvärderas i kliniska sammanhang framöver.

NYTT SARKOM-LÄKEMEDEL?

Utveckling av sarkom-läkemedel har varit notoriskt svårt. För något år sedan knöts stora förhoppningar till en ny antikropp, olaratumab, riktad mot PDGFR α som enligt prekliniska data bidrar till sarkomväxt. Baserat på en tvåarmad fas II-studie med överraskande positiva resultat, inklusive signifikanta ”overall survival”-effekter², fick läkemedlet för några år sedan villkorat godkännande av både FDA och EMA. Besvikelsen var följaktligen stor när de negativa resultaten från fas III-studien rapporterades på årets ASCO plenar session (LBA3). Varsel hade tidigare förekommit och EMA rapporterade redan i april att deras godkännande skulle dras tillbaka vilket nu skett.

Visst hopp för utveckling av nya läkemedel inom detta angelägna område presenterades från en uppmärksammas fas I-studie med läkemedelskandidaten ABBV-085 (abstrakt 3004). Bakgrunden till denna produkt publicerades 2018 i en preklinisk studie som rapporterade identifiering av protein LRRC15 med uttryck, i huvudsak, begränsat till tumörfibroblaster och maligna celler i mesenkymala tumörer³. Den prekliniska studien presenterade även ett nytt ADC (antibody-drug-conjugate) i form av en LRRC15-riktad antikropp kopplad till ett cytostatikum (auristatin).

De första kliniska resultaten väcker vissa förhoppningar. Fas I-studien rapporterade tidiga resultat från 78 patienter, varav 27 sarkomfall med 1–10 tidigare behandlingar. Inom sarkomgruppen noterades cirka 25 procent PR vilket bedömdes som starka siffror i jämförelse med tidigare fas I-studier i sarkom. I undergruppen ”undifferentiated pleomorphic sarcoma” noterades 4/10 fall med mer än 30 procent tumörkrampning och hanterbara biverkningar. Mediantid för respons i denna tidiga studie var 7,6 månader. Fynden kommer sannolikt att öppna för fler och större sarkomstudier med detta nya läkemedel.

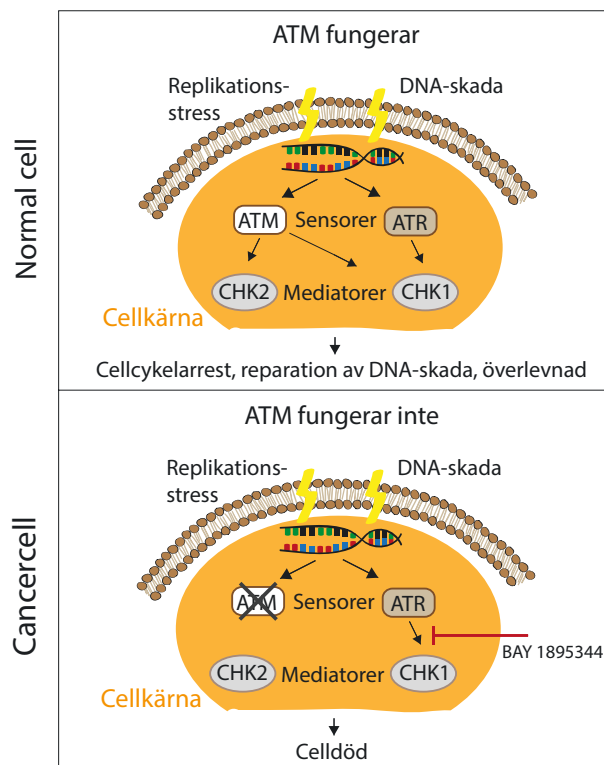


Fig. 2. Schematisk modell av verkningsmekanismen för ATR-hämmaren BAY 1895344. DNA-skador och replikationsstress leder normalt till cellcykel-arrest. Detta ökar cellens möjlighet att reparera DNA-skadorna och förbättrar dess chans att överleva. ATR och ATM är två centrala enzymer som hjälper till i reparationsprocessen. Vissa tumörer uppvisar defekt ATM och förmodas då vara extra känsliga för ATR-hämning.

Presentationen redovisade även helt kortfattat negativa resultat från övriga tumörtyper med förväntat uttryck i tumörfibroblaster. Dessa fynd bedömdes dock som preliminära eftersom rekrytering skett helt utan analys av tumörers LRRC15-uttryck. Förhoppningsvis kommer fortsatta bättre designade studier att genomföras där ABBV-085 prövas tillsammans med andra läkemedel i fall med väldokumenterat uttryck av LRRC15 i tumörfibroblaster.

PARP: NYA EFTERFÖLJARE

Defekter i DNA-reparation är en vanlig egenskap hos tumörceller. Välbekanta genetiska förändringar som ger upphov till denna egenskap är mutationer som ger förlust av DNA-reparationsförmåga medierad av BrCa1/2-proteiner. Dessa förändringar identifierades ursprungligen i bröst- och ovarial-cancer men är nu belagda även i andra tumörtyper.

Denna egenskap har visat sig skapa särskild sårbarhet hos BrCa-muterade celler för blockering av andra återstående DNA-reparationssystem. Detta är grunden för det nu etablerade bruket av PARP-hämmare i BrCa-muterad bröst- och ovarial-cancer. Denna behandlingsprincip (”synthetic lethality”), med svensk anknytning genom Thomas Helledays ursprungliga och viktiga bidrag, har senaste år visat sig fungera även i en andel av prostatacancer⁴. På årets ASCO rapporterades också effekter av PARP-hämmare i

••• läkemedelsutveckling

pankreascancer enligt POLO-studien som redovisades på plenar session och som nu också publicerats (LBA4,⁵).

På sessionen om nya läkemedel diskuterades nya utvecklingar i form av andra läkemedel än PARP-hämmare som förväntas vara särskilt aktiva i celler med störningar i DNA-reparation. Särskild uppmärksamhet gavs till en ny hämmare av det DNA-reparations-kopplade enzymet ATR (abstrakt 3007). Tidigare studier i djurmodeller hade visat kraftfull effekt av denna substans i tumörmodeller som saknar det kompletterande enzymet ATM (se Figur 2).

Den rapporterade fas I/II-studien innefattade totalt 22 patienter. Responsdata rapporterades från 20 fall varav 11 hade ATM-defekta tumörer. Totalt sågs 4 fall av PR som, i enlighet med de prekliniska studierna, samtliga förekom i ATM-defekta tumörer. För tre av fallen angavs responstider längre än ett år. Effekterna sågs över spridda tumörtyper inklusive endometrie- och bröstcancer.

Den efterföljande diskussionen dominerades av optimism men noterade också behov av bättre metoder för att bestämma ATM-status som förmår fånga upp olika former av förlust av ATM (inaktiverande mutationer, metyleringar eller ”dominant-negativa” varianter).

STORT BEHOV AV NY BEHANDLING

Liksom sarkom är primära hjärntumörer en tumörtyper där behovet av nya behandlingar är utomordentligt stort. Ingen ny medicinsk behandling har godkänts för första-linjes-behandling av glioblastom de senaste 10 åren.

En molekylär undergrupp av hjärntumörer kännetecknas av mutationer i ett histon-protein, histone3, med en förändring av aminosyra 27 från den normala lysin till metionin (H3 K27M). Dessa tumörer är vanligare bland pediatrika gliom, har en särskild anatomisk lokalisering och uppvisar mycket dålig prognos.

På ASCO-mötet presenterades tidiga resultat från en studie på en grupp vuxna patienter med H3 K27M-gliom som behandlats med ett nytt läkemedel, ONC201 (abstrakt 3005). Studien hade initierats på grund av en tidigare studie i en oselektad gliomgrupp där läkemedlet visat särskilt god effekt i en patient med H3 K27M-gliom. I den nya studien var 9/19 patienter progressionsfria med en medianuppföljning på 6,6 månader. En patient uppvisade komplett regression med mer än 14 månaders uppföljning. Diskussionen av de kliniska fynden bedömde att resultaten var lovande givet den utomordentligt dåliga prognosen överlag för denna patientgrupp.

Angående verkningsmekanismen gavs en komplex bild som antydde effekter både på dopaminreceptorer och, enligt en nyligen publicerad Cell-studie, effekter på apoptosstimulerande signaleringsvägar⁶.

Förhoppningsvis kommer dessa tidiga resultat att följas upp i framtida studier.

Uppenbarligen dominerar utvecklingen av immunterapi bland kliniska studier för närvarande. Samtidigt visar exemplen ovan att nya framtida behandlingar kan fortsätta växa fram ur andra delar av tumörbiologin än den del som handlar om immunstyrd tumörkontroll. Stora skäl finns därför för fortsatt stöd till grundläggande cell- och tumörbiologiska studier. En lockande tanke är att de läkemedel som dominerar ”Developmental Therapeutics”-sessionen om 10 år har helt nya verkningsmekanismer med ursprung i den grundforskning som pågår för närvarande.

REFERENSER

1. Canon, J., et al., The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature*, 2019.
2. Tap, W.D., et al., Olaparumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet*, 2016. **388**(10043): p. 488-97.
3. Purcell, J.W., et al., LRRC15 Is a Novel Mesenchymal Protein and Stromal Target for Antibody-Drug Conjugates. *Cancer Res*, 2018. **78**(14): p. 4059-4072.
4. Mateo, J., et al., DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2015. **373**(18): p. 1697-708.
5. Golan, T., et al., Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*, 2019. **381**(4): p. 317-327.
6. Ishizawa, J., et al., Mitochondrial ClpP-Mediated Proteolysis Induces Selective Cancer Cell Lethality. *Cancer Cell*, 2019. **35**(5): p. 721-737 e9.

MONIKA EHNMAN, PHD, FORSKARASSISTENT, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, MONIKA.EHNMAN@KI.SE



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

