

Sveriges två kliniska prövningsenheter för cancerdrabbade barn är båda ackrediterade för att driva läkemedelsprövningar i samverkan med ITCC, Innovative Therapies for Children with Cancer. Den 9–10 november uppmärksammades det internationella konsortiets 20-årsjubileum i samband med ITCC Annual Meeting 2023 i Paris. Gemensamma mål och prioriteringar inom Europa är fortfarande centralt på agendan samtidigt som ITCC-program expanderar till Kanada, Australien och nu också Japan.



– **tidig läkemedelsutveckling** för barn cancer måste **prioriteras** högre

ITCC bildades 2003 och samlar i dag 63 olika institutioner inom barnonkologi för att gemensamt planera vilka tidiga kliniska studier som ska prioriteras för att påskynda utvecklingen av nya effektiva och säkra läkemedel speciellt anpassade och godkända för barn. Det kan innebära att läkemedlet redan är godkänt för en vuxenindikation och måste prövas på barn, men det kan också handla om läkemedelskandidater som är helt nya och skraddarsydda för att matcha molekylära mål som bara förväntas vara relevanta för specifika barncancerdiagnoser.





20 år



ITCC Annual Meeting 2023 arrangerades i Paris med drygt 250 deltagare varav 70 online.

Styrkan med ITCC är att en läkemedelsponsor kan kontakta konsortiet och efter en dialog snabbt få tillgång till ett etablerat nätverk av ackrediterade barnonkologiska centrum på en internationell arena. Trots att barncancer är en ovanlig sjukdom finns alltså goda möjligheter att hitta de ovanliga diagnoserna som kan vara aktuella för en viss klinisk läkemedelsprövning.

TVÅ SVENSKA ENHETER

Klinisk studieenhet-HOPE (Haematologisk onkologisk prövningsenhet) vid Astrid Lindgrens barnsjukhus i Stockholm och Klinisk prövningsenhet, barn vid Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus i Göteborg har flera pågående ITCC-studier parallellt med andra kliniska prövningar. Vilken enhet som ansvarar för enskilda studier i Sverige varierar och de studier som barncancerdrabbade i Sverige och övriga Norden kan delta i är ibland bara öppna på en av ITCC-enheterna.

Innan en studie öppnar sker en sam-

ordnad diskussion på nationell barnonkologisk nivå för att säkerställa att det råder konsensus kring om studien ska prioriteras. Läkemedelsföretag (akademi eller läkemedelsföretag) har också ofta en egen selektionsprocess som påverkar om en viss studie kan öppna i Sverige. I nuläget krävs mycket lokalt/regionalt förarbete för att starta upp varje studie. Samtidigt finns ett uttalat behov av att utveckla decentraliserade noder som kan ansvara för att genomföra åtminstone vissa delar av en studie närmare barnets bostadsort utan att kvalitet och säkerhet försämrats. Detta för att så många barn som möjligt ska kunna delta.

MER KOMPLEXA STUDIER

Barncancervården erbjuder i dag helgenomsekvensering redan vid insjuknande till alla barn som drabbas av cancer i Sverige. Detta är unikt i Europa och är möjligt tack vare projektet GMS barncancer inom Genomic Medicine Sweden som arbetar för att införa precision medicin på bred front i alla regioner. Grundför-

utsättningarna i Sverige för att hitta unika molekyllära tumörprofiler vid diagnos får därmed anses som goda. Trots detta är det många parametrar som spelar in för att en matchning med ett passande läkemedel eller öppen klinisk läkemedelsprövning ska kunna göras efter en ny helgenomsekvensering vid återfall eller refraktär sjukdom. Ofta baseras kriterierna för inklusion på en mycket specifik genetisk profil vilket också medför att endast ett fåtal patienter kan bli aktuella i ett till invånarantalet litet land som Sverige.

Designen av de kliniska prövningarna som pågår och planeras inom ITCC blir också alltmer komplex, ofta med många olika behandlingsarmar som dessutom kan öppnas allt eftersom. Fördelen med denna utveckling av så kallade plattformsprövningar är främst att effektiviteten ökar och att risken för att en studie tvingas stänga i förtid på grund av lågt deltagande minskar. Det finns också korgstudier (basket trials) där olika cancer typer behandlas med en och samma



läkemedelskandidat/kombination av läkemedelskandidater, alternativt paraplystudier (umbrella trials) där i stället en cancertyp kan behandlas med olika läkemedelskandidater utifrån stratifiering enligt molekylär profil. Ett vanligt förekommande tillvägagångssätt för att uppnå snabbare resultat är att ha en sömlös övergång mellan fas 1 och 2, där säkerhet och rekommenderad dos fastställs först, därefter preliminär aktivitet.

Under årets ITCC-möte presenterades nya behandlingsarmar och status för plattformsprövningarna ITCC-057 (ESMART), ITCC-072 (INFORM2-NivEnt, INFORM2-VolVin), ITCC-081 (Idasanutlin iMATRIX), ITCC-100 (Glo BNHL) och ITCC-104 (HEM isMART). Även aktuella cellterapi baserade på CD7 och GD2 CAR-T diskuterades samt ett flertal kliniska läkemedelsprövningar med målinriktade terapier (ITCC-076, ITCC-098, ITCC-053, ITCC-110, ITCC-059, ITCC-103, ITCC-102, ITCC-062, ITCC-093, ITCC-051). Ett urval av studier disku-

teras här utifrån de senaste publicerade resultaten.

PLATTFORMSPRÖVNINGEN ACSÉ-ESMART
AcSé-ESMART står för Accès Sécurisé – European proof-of-concept therapeutic stratification trial of molecular anomalies in relapsed or refractory tumors och uppdateras kontinuerligt med nya armar via så kallade amendments till studieprotokollet. Syftet är att utifrån känd mechanism of action utforska målinriktad behandling i molekylärt definierade grupper och ofta handlar det om kombinationsbehandlingar. Tumördata kan även analyseras i efterhand, när man vet hur det har gått för patienten i behandlingsstudien, för att få veta något om bakgrunden till varför tumören svarade eller inte svarade på behandling.

De flesta läkemedlen som testas inom AcSé-ESMART är under tidig utveckling och flera är av typen ”first-in-child”. Detta kräver nära dialog med läkemedelsindustrin för att kontinuerligt kunna uppdatera varandra om biverkningar och

aktivitet, inte minst från ännu opublicerade studier inom vuxenonkologin. Sedan 2016 har 13 nya läkemedelskandidater eller kombinationer erbjudits europeiska patienter och en handfull farmaindustripartners har varit involverade i de hittills 16 presenterade armarna. AcSé-ESMART är därmed en av de större studierna som europeiska barn kan delta i.

De 240 patienterna som hittills har inkluderats har alla sekvenserats vid avancerad sjukdom. Susanne Gatz, barnonkolog i Birmingham, som presenterade DNA-reparationsarmarna C, D och N under mötet poängterade dock att även om molekylär profilering är en förutsättning, så är det inte alltid tillräckligt för att förstå tumörens behandlingsvar, till exempel när det handlar om DNA-reparationsmekanismer (ATRX och TP53) där man måste ta till andra hjälpmedel. Mer om AcSé-ESMART-studien går att läsa i Nature Medicine (2023) där Birgit Geoerger är första författare (doi.org/10.1038/s41591-023-02580-5).



Dr Pablo Berlanga presenterade resultaten från SACHA France och beskrev den uppföljande studien SACHA international.



Professor Gilles Vassal, ordförande för ITCC, betonade att cancerdrabbade ungdomar nu synliggörs bättre i och med tillägget i den nya logotypen.

Resultaten från arm C som presenterades på mötet har precis publicerats i Clinical Cancer Research med Susanne Gatz som förstaförfattare (doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-2959). I denna arm ville man hitta en rekommenderad dos och aktivitet hos WEE1-hämmaren adavosertib i kombination med carboplatin hos barncancerdrabbade som selekterats utifrån molekylära avvikelser i cellcykelgener och homolog rekombination. På grund av hematologisk toxicitet kunde ingen rekommenderad dos fastställas, men tumörresponsen (overall response rate) var 11 procent.

Patient- och anhörigrepresentanter har en betydande roll inom ITCC och aktiviteter som lyftes just nu var att arbeta för att bättre synliggöra vilka kliniska prövningar som är öppna för inklusion.

SACHA INTERNATIONAL

Att inkluderas i en klinisk prövning kan vara det sista hoppet för ett barn med återfall och refraktär sjukdom. Men i många fall erbjuds inte barnet att delta i en klinisk prövning, utan i stället skrivs ett läkemedel ut "off-label", det vill säga utanför godkänd indikation, och ibland enbart som palliativ behandling. SACHA står för Securing Access to Innovative Therapies for Children, Adolescents, and Young Adults with Cancer Used Outside Clinical Trials och SACHA-France började som en nationell studie i Frankrike 2020. Syftet var att prospektivt samla in säkerhets- och aktivitetsdata på ett systematiskt sätt från innovativ cancerbehandling hos barn, ungdomar och unga vuxna som behandlas "off-label" på olika centrum i Frankrike.



Professor Pamela Kearns tar över som ordförande för ITCC under 2024 efter avgående professor Gilles Vassal som har varit med sedan starten.

Resultaten publicerades tidigare i år i JAMA Network Open (doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.21568) med Pablo Berlanga som första författare och visade att det var praktiskt genomförbart att samla in så kallad real world data från flera centrum i Frankrike. Totalt inkluderades information från 366 patienter och det visade sig att en tredjedel drabbades av signifikanta biverkningar och en fjärdedel uppvisade åtminstone partiellt behandlingssvar. Nu expanderar studien till SACHA international som öppnas upp på flera ITCC-centrum internationellt.

– Det är viktigt att vi så snabbt som möjligt får en bra överblick över vilka nya läkemedel som är mest lovande men också att vi fångar upp eventuella biverk-

ningar. Här kan SACHA international spela en viktig roll, kommenterar barnonkolog Magnus Sabel som var på plats under mötet tillsammans med barnonkolog Torben Ek och projektledare Eva-Lena Pommer, alla från ITCC-enheten i Göteborg.

PATIENT- OCH ANHÖRIGREPRESENTANTER
Patient- och anhörigrepresentanter har en betydande roll inom ITCC och aktiviteter som lyftes just nu var att arbeta för att bättre synliggöra vilka kliniska prövningar som är öppna för inklusion. Behovet av att enkelt kunna hitta aktuella eller planerade ITCC-studier på ett mer transparent sett, både som cancerdrabbad familj och som ITCC-centrum, blir alltmer tydligt när familjer själva le-

tar efter experimentell behandling utomlands som ett sista hopp. Även om barn kan behandlas vid ett ITCC-centrum utanför sitt hemland, så finns det tyvärr ännu inga standardiserade lösningar som gör det enkelt att delta. I praktiken sker det ibland inom de nordiska länderna, men det hör fortfarande till ovanligheterna.

I dag överlever drygt 85 procent av alla barn som drabbas av cancer i Sverige. Men fortfarande dör barn till följd av akut toxicitet av behandlingen eller komplikationer som inte bara kan orsaka svåra problem att fungera i vardagen, utan också leda till sekundär cancer på sikt.

Ett annat behov som diskuterades som en prioriterad aktivitet framöver var att driva opinion och påverkan på EU-nivå för att skapa nya riktade finansieringsmöjligheter, framför allt för diagnoser där behoven är stora och forskningsmöjligheterna små. Att identifiera och synliggöra de verkliga behoven, så kallade unmet medical needs, är viktigt utifrån många perspektiv, inte minst för att få läkemedelsindustrin att investera i dyrare teknologier såsom utvecklingen av biokonjugat (till exempel cytotoxiska ADCs, antibody drug conjugates). Inte heller terapier baserade på CAR-T-teknologi förväntas utvecklas som en kommersiell produkt utan inblandning av akademien.

TILLBAKABLICK OCH FRAMTIDA RIKTNING
I dag överlever drygt 85 procent av alla



Forskningssjuksköterskorna Annika Nilsson och Malena Kjellén var på plats från KSE-HOPE, ITCC-Stockholm.

barn som drabbas av cancer i Sverige. Men fortfarande dör barn till följd av akut toxicitet av behandlingen eller komplikationer som inte bara kan orsaka svåra problem att fungera i vardagen, utan också leda till sekundär cancer på sikt. För att förbättra livet efter barncancer måste därför steg tas i en riktning där behandlingen de-eskaleras och på sikt anpassas utifrån barnets individuella risk att drabbas av återfall.

Denna balans är svår och kommer innebära noggranna överväganden och etiska ställningstaganden, vilket var temat för professor Bruce Morlands föreläsning som blickade tillbaka över de senaste 20 åren. Han är en av grundarna till ITCC och nyligen pensionerad från sin kliniska tjänstgöring vid Birmingham Children's Hospital och Royal Ort-

hopaedic Hospital, Birmingham. Att hålla fast vid behandlingar som orsakar svåra biverkningar är inte försvarbart på sikt, menade Bruce, men ett visst mod krävs inom professionen för att våga utforska lovande alternativ.

Nuvarande ordförande Professor Gilles Vassal är även han en nyckelperson för både grundandet av ITCC och för den framgång konsortiet har uppnått. Genom att samla kompetenser och arbeta internationellt med tidiga kliniska läkemedelsprövningar, bedriva utbildning och belysa regulatoriska hinder har den ursprungliga visionen visats vara fullt realistisk påpekade han under sitt anförande. Nytt från 2023 är att man genom tillägget av Adolescents i ITCCs namn och logotyp bättre vill synliggöra ungdomarna som fortfarande ofta faller

mellan stolarna i cancervården. Den nya logotypen som också har fått en uppdaterad design har just implementerats.

Årets ITCC-möte genomfördes i övrigt av att Gilles Vassal avtackades för sin insats under de 20 år som har gått. Han betonade att läkemedelsutvecklingen inom barnonkologin nu har tagit steget från att drivas av vad som händer inom vuxenonkologin till att i stället alltmer drivas av den senaste forskningen inom cellbiologiska mekanismer. I början på 2024 tar professor Pamela Kearns över som ny ordförande.

Slutligen vill jag rikta ett varmt tack till barnonkologerna Magnus Sabel och Torben Ek, som också deltog på mötet, för värdefulla kommentarer på innehållet i denna sammanfattning från ITCC Annual Meeting 2023.

MONIKA EHNMAN, DISPUTERAD CANCERFORSKARE
OCH FORSKNINGSSAMORDNARE PÅ BARNCANCERFONDEN,
MONIKA.EHNMAN@BARNCANCERFONDEN.SE

