

Trender inom utvecklingen av onkologiska läkemedel

ERIK VAHTOLA OCH MIKA MUSTONEN

Cancer är den näst vanligaste dödsorsaken i Europa. Det senaste decenniet har antalet auktoriserade onkologiska läkemedel och molekyler inom kliniska studier ökat kraftigt. Onkologiska behandlingar har utvecklats från traditionella, icke-selektiva cytostatika med hög toxicitet till målsökande läkemedel som använder högt utvecklad teknologi. Modern utveckling av läkemedel syftar till att i förväg identifiera de patienter som svarar på behandlingen. Syftet med detta är att maximera antalet patienter som drar nytta av behandlingen och minimera antalet patienter som behandlas i onödan. Tillsynsmyndigheter och läkemedelsindustrin betonar en individuell behandlingsstrategi som använder specifika biomarkörer för att styra valet av behandling. Ofta strävar man med dessa prediktiva biomarkörer efter att identifiera specifika mutationer i tumören eller ett enkelt blodprov, som kallas vätskebiopsi (liquid biopsy). För att ha framgång i denna komplexa och ständigt föränderliga miljö av läkemedelsstudier och klinisk forskning måste läkemedelsindustrin lita på ett nära samarbete mellan forskare, sjukhus, tillsynsmyndigheter, finansörer och patientföreningar.

Enligt WHO var antalet nya fall av cancer i världen 2018 över 18 miljoner, varav 9 miljoner cancerrelaterade dödsfall (1). I Europa är cancer för närvarande är den näst vanligaste dödsorsaken med 23,4 procent av antalet cancerfall och 20,3 procent av cancerrelaterade dödsorsaker globalt sett, trots att endast 9,0 procent av världens befolkning bor i Europa.

Under de senaste decennierna har de onkologiska terapiformerna utvecklats från icke-selektiva cytostatika till sofistikerade och specificerade målinriktade terapier. Modern utveckling av läkemedel grundar sig på molekylär och cellbiologisk grundforskning, som har lett till bättre förståelse av komplexiteten inom cancerbiologin. Insikten att cancer

varierar både inom sin typ och inom individen har resulterat i att undertypningen av cancer nu allt mer sker ur ett biologiskt perspektiv och inte längre utifrån den ursprungliga vävnadstypen. Forskningen i cancerresistensmekanismer och den samtidiga utvecklingen av molekylärbiologin tillåter onkologiska terapier att skraddarsys för distinkta tumörspecifika aberrationer. Det är därför moderna onkologiska läkemedel ofta är kopplade till biomarkörer som kan förutspå läkemedlens effekt (s.k. companion diagnostic). För utvecklingen av ett läkemedel är det viktigt att det finns representativa djurmodeller både in vitro och in vivo samt patientderiverade xenografter. Sett ur läkemedelsindustrins perspektiv är utvecklingen av onkologiska läkemedel såväl en komplex och dyr som en tidskrävande process där det behövs samarbete mellan kliniker, forskare, tillståndsinnehavare och etiska kommittéer.

Sedan 1900-talet och cytostatikabehandlingen har nya sätt att behandla cancer inkluderat målsökande små molekyler såsom tyrosinkinashämmare, monoklonala antikroppar och CAR-T-cellsterapi. Vissa allmänna begrepp som används inom onkologisk läkemedelsutveckling finns förklarade i ordlistan i slutet av artikeln.

SKRIBENTERNA

Erik Vahtola, MD, FM (cellbiologi), Läkare under specialisering (Onkologi, HUCH), Rådgivande specialist, Bayer Oy, Esbo

Mika Mustonen, FD, adjungerad professor, (farmakologi), direktör, Södra cancercentrum (FICAN South), Helsingfors

Milstolpar inom utvecklingen av onkologiska läkemedel

De onkologiska läkemedlens historia går tillbaka ända till början av 1900-talet, men antalet tillstånd för onkologiska läkemedel har ökat drastiskt först under 2000-talet, särskilt för målinriktade terapier och biologisk behandling. Cytostatikabehandling var och är fortfarande i många fall den huvudsakliga behandlingsformen med läkemedel såsom exempelvis 5-fluorouracil, som har använts sedan 1950-talet. En milstolpe var införandet av adjuvant cytostatikabehandling på 1970-talet. Adjuvant betyder tillägg efter kirurgi eller strålbehandling vid kliniskt lokal cancer för att öka antalet botade. Behandling av bröstcancer med tillägg av tamoxifen till adjuvant cytostatikabehandling godkändes 1987. Tamoxifen godkändes sedermera 1988 som monoterapi efter flera intressanta vändningar som beskrivs i detalj i en bok av tamoxifenets upptäckare V.C. Jordan (3). Den första moderna biologiska behandlingen inom onkologin var rituximab, en monoklonal antikropp mot CD20, som finns rikligt på såväl normala som maligna B-celler. Rituximab godkändes för behandling av non-Hodgkins lymfom 1987. Kliniska studier med den målinriktade tyrosinkinashämmaren imatinib inleddes 1988 och läkemedlet godkändes för behandling av Philadelphia-kromosompositiv kronisk myeloisk leukemi (Ph + KML) av Food and Drug Administration (FDA) i USA 2001. Jämsides med målinriktade terapier har vi på 2000-talet sett den tumorspecifika immunterapin göra entré genom tillstånden för de monoklonala antikropparna ipilimumab (anti-CTLA) 2011, nivolumab (anti-PD-1) 2014 och pembrolizumab (en annan anti-PD-1) för tumörer som oberoende av sin histologi uppvisar drag av genomisk instabilitet (dvs. brist på mismatchreparationsgener eller mikrosatellitinstabila tumörer). Därtill har FDA och senare också Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) godkänt de första autologa CAR-T-cellsbehandlingarna (chimära antigenreceptorer, CAR) som riktar mot antigenet CD19 på leukemiska B-celler. År 2018 godkände FDA 19 nya onkologiska läkemedel, och 38 redan existerande läkemedel godkändes för utvidgad användning.

Nedan följer ett urval av onkologiska läkemedel som godkänts under det senaste århundradet:

- 1957 – 5-fluorouracil
- 1970-talet – adjuvant kemoterapi
- 1980-talet – tamoxifen mot bröstcancer
- 1996 – imatinib mot Ph + kronisk myeloisk leukemi
- 1997 – rituximab mot non-Hodgkins lymfom
- 2010 – abirateron mot metastaserande kastrationsresistent prostatacancer
- 2011 – anti-CTLA-4, ipilimumab mot melanom
- 2014 – anti-PD-1, nivolumab mot melanom
- 2015 – CDK4/6-inhibitorn palbociclib mot bröstcancer
- 2017 – anti-PD-1, pembrolizumab mot genominstabila tumörer oavsett vävnadstyp
- 2017 – chimär antigenreceptor-T- (CAR-T) cellsterapi mot leukemi
- 2018 – larotrectinib för tumörer med TRK-fusioner (tropomyosinreceptorkinas) oavsett vävnadstyp

Förståelse av cancerbiologi är nyckeln till utveckling av onkologiska läkemedel

En nyckelfaktor för det accelererande antalet kliniska studier och godkännanden av onkologiska läkemedel är dagens djupare förståelse av cancerbiologi och resistensmekanismerna. Traditionellt sett får en cancer sin början med ett antal mutationer i DNA. Cancergenerna kan indelas i onkogener (t.ex. Bcr-Abl, RAS, MYC, WNT) och tumorsuppressorgener (t.ex. p53, BRCA). Aktiverande mutationer i onkogenerna leder till de klassiska kännetecknen för cancer, d.v.s. tillväxt och ökad cellproliferation, medan inaktivering av suppressorgenerna leder till samma resultat. Det är obalansen mellan onkogener och tumorsuppressorer som resulterar i uppkomst av cancer. Under de senaste åren har många andra mekanismer upptäckts, såsom epigenetiska förändringar, angiogenesens roll och tumörens förmåga att undgå immunsystemets kontrollerande funktioner.

I en artikel av Douglas Hanahan 2011 (4) beskrivs tio olika mekanismer genom vilka en cancer kan förbli vid liv: undvika immunologisk destruktions, möjliggöra replikativ immortalisering, tumörbefrämjande inflammation, invasion och metastasering, induktion av angiogenes, genominstabilitet och genommutation, motstå celldöd, avreglera cellenergi, upprätthålla proliferativ signalering och undgå tillväxthämmare. Som sådana kan dessa me-

kanismer även utnyttjas vid utvecklingen av onkologiska läkemedel. Antiangiogenetiska läkemedel som hämmar VEGF-signalering (Vascular Endothelial Growth Factor, vaskulär endotelial tillväxtfaktor) t.ex. bevacizumab och sunitinib har visat sig vara effektiva mot sådana former av cancer som förmodas vara starkt beroende av neoangiogenes. Ett annat färskare exempel är utvecklingen av immunologiska kontrollpunktshämmare, såsom monoklonala antikroppar mot anti-PD-1/PD-L1. Enligt webbplatsen clinicaltrials.gov finns det mera än 200 aktuella studier där man undersöker PD-1-hämmare vid icke-småcellig lungcancer. PD-1/PD-L1-antikroppar löser bromsarna på T-celler, vilket gör det möjligt för dem att immunologiskt angripa tumörcellerna. Det har visat sig att tumörer med hög prevalens av somatiska mutationer (t.ex. melanom, lungcancer och urinblåscancer) är mer benägna att reagera mot PD-1/PD-L1-hämmare. Detta förklarar av att dessa mutationer ger upphov till neopitoper som i sin tur attraherar immunsystemets celler (5).

Olyckligtvis och precis som vid andra onkologiska terapier, inklusive hämmare av VEGF-signalering, finns det ingen tillförlitlig biomarkör med vilken den optimala patientgruppen för immunterapi kan selekteras fram. Det finns ingen prediktiv och tillförlitlig biomarkör som kliniker kan använda för att välja ut en grupp patienter som sannolikt skulle respondera på behandlingen. Detta betyder att ett betydande antal patienter erhåller en mycket dyr behandling och utsätts för potentiella allvarliga biverkningar utan att dra nytta av läkemedlet. Konsekvensen av detta är att organ som FDA och EMA uppmuntrar industrin att utveckla biomarkörbaserade läkemedel för att underlätta identifieringen av de patienter som kan dra nytta av behandlingen.

Modern klinisk utveckling av onkologiska läkemedel

Under det senaste decenniet har flera läkemedel mot distinkta undertyper av tumörer blivit godkända genom innovativ studiedesign och nya kliniska resultatmått vars syfte är att befrämja snabbare godkännande från myndigheternas sida. Till stor del har detta blivit möjligt genom framsteg inom cancerbiologin och tack vare molekylär karaktärisering av tumörtyper, medan initiativ från läkemedelsindustrin och tillsynsmyndigheterna har strävat efter att accelerera den kliniska

utvecklingen av nya onkologiska läkemedel. Undersökningar av onkologiska läkemedel baserade på deras molekylära profil snarare än på ursprungsvävnaden faller under konceptet stratifierad medicin, som beskrivs i en medicinsk ordlista sammanställd av The European Society of Medical Oncology (ESMO) (6). De traditionella kliniska studierna inom onkologin var designade så att de utfördes separat på specifika tumörer som utgick från samma vävnad, till exempel dakarbazin mot melanom. Sedermera har fokuserade behandlingar utprovats på målgrupper med en specifik genetisk förändring, såsom trastuzumab vid Her2-amplifierad bröstcancer med Her2 överexpression. Numera är det vanligare att man snarare än utifrån tumörens vävnadstyp selekterar patienter till kliniska studier på grundval av en biomarkör, som tros vara till specifik nytta för behandlingen (companion diagnostic).

Moderna onkologiska studier inkluderar både korg- och paraplustudier vilka är exempel på hur den stratifierade medicinen används i dag. Korgstudier undersöker hur ett enskilt läkemedel fungerar på olika tumörer och vävnadstyper som alla har en gemensam biomarkör (t.ex. BRAF för ett muterat melanom eller en kolontumör). Paraplustudier däremot studerar olika (vanligen målinriktade) behandlingar av tumörer som delar samma typ av histologi (7).

Onkologisk behandling anpassad till individen

Tack vare framstegen inom cancerbiologin och karakteriseringen av specifika molekylära förändringar och drivande mutationer (driver mutations), är det möjligt för läkare att anpassa behandlingen till individen. Dessa framsteg hade inte blivit möjliga utan de teknologiska genombrotten inom bioteknikerna. Ett exempel på detta är att det idag är möjligt att sekvensera individens hela genom för ca 1 000 euro, medan det skulle ha kostat 14 miljoner dollar 2006 enligt National Human Genome Institute i USA. Molekylär tumörprofilering genom gensekvensering (next generation sequencing) utförs som en rutinåtgärd på vissa cancercenter för att ta reda på om det går att hitta en lämplig studie för patienten att delta i. Denna information kan ibland fås fram med hjälp av en vätskebiopsi, som representerar ett minimalt invasivt sätt att leta efter mutationer och som kan användas när en traditionell tumörbiopsi inte är möjlig. Dessutom används

vätskebiopsier i utvecklingen av moderna läkemedel, där effekten av behandlingen kan förutses genom att man räknar de cirkulerande tumörcellerna före och under behandlingen eller där man kan studera mutationer och olika uttrycksmönster i tumörcellernas DNA (ctDNA), samt förändringar i dessa. Vätskebiopsierna används även för att man skall kunna påvisa primär (före behandlingen) och förvärvad (vid progression efter behandling) resistens mot läkemedlet som undersöks. Nyligen har riktade genpaneler börjat användas även i den kliniska verksamheten för att man skall kunna dela in patienter i likartat stadium (pTNM) i olika riskgrupper beroende på tumörens molekyllära profil. Ett färskt exempel på detta kommer från ASCO 2018, där studien TAILORx omfattade cirka 9 700 kvinnor med ER+, Her2-negativ lokal bröstcancer utan lymfkörtelengagemang. Studien visade att kvinnor med en medelhög risk för återinsjuknande, uträknad på genpanelen, reagerade lika bra på enbart adjuvant endokrin terapi som de patienter som erhöll både endokrin terapi och kemoterapi och som hörde till samma riskgrupp (8).

Utmaningar i utvecklingen av moderna onkologiska läkemedel

En del av möjligheterna i utvecklingen av moderna onkologiska läkemedel kan även ses som utmaningar. Vartefter som cancer kan delas in i distinkta molekyllära undertyper har patienterna i kliniska studier blivit färre. Detta innebär att sällsynta biverkningar av ett läkemedel inte kommer till synes under den kliniska prövningen utan först efter att läkemedlet har godkänts. Detsamma gäller när effekten av läkemedlet skall fastställas. Nyttan av ett onkologiskt läkemedel anses ofta vara fastställd om det kan visas förbättra överlevnaden i jämförelse med den tillgängliga standardterapi. Det innebär att den totala överlevnaden betraktas som guldstandard när ett nytt onkologiskt preparat skall testas i en klinisk prövning. Det är ofta synnerligen resurs- och tidskrävande att visa en överlevnadsfördel med ett onkologiskt läkemedel. Därför har man småningom utvecklat och infört s.k. surrogat-effektmål, såsom progressionsfri överlevnad (PFS), metastasfri överlevnad (MFS) och minimal residualsjukdom (MRD). En direkt korrelation mellan dessa och total överlevnad är dock inte helt självklar eftersom det finns flera förväxlingsfaktorer. Ett exempel på problemet med ett litet antal

patienter i en klinisk studie och begreppet surrogat-effektmått kunde ses i april 2019 när Europeiska läkemedelsmyndigheten rekommenderade EU-medlemsstaterna att dra in rätten att sälja en medicin vid namn olaratumab. I en klinisk randomiserad fas III-studie kunde man inte konstatera någon överlevnadsfördel hos patienter med mjukdelssarkom som behandlats med olaratumab i kombination med doxorubicin jämfört med patienter som behandlats med enbart doxorubicin. Ursprungligen fick läkemedlet ett villkorligt tillstånd efter att det 2016 hade visats erbjuda en avsevärd PFS-fördel och överlevnadsfördel i en tämligen liten tvåarmad (66 + 67 patienter) fas II-studie (ema.europa.eu). En annan utmaning som är av vikt när man planerar och genomför kliniska studier är att behandlingsutbudet förändras snabbt i och med att det varje år tillkommer allt fler godkända läkemedel och prövningsläkemedel. Därför är det inför en klinisk studie viktigt att man uppskattar målgruppens storlek vid studiens slut rätt, eftersom den kan skilja sig markant från den förhandenvarande situationen. Följaktligen är det av största vikt att man rekryterar patienter i rätt antal och med rätt typ av tidigare behandlingar.

Framtidsvisioner

För att vi ska klara av utmaningarna och kunna arbeta för ett gemensamt mål att finna säkrare och effektivare läkemedel för cancerpatienter behöver vi ett kontinuerligt och nära samarbete mellan läkare, läkemedelsindustri, tillsynsmyndigheter och akademiska forskare. Det skall framhållas att de akademiska forskargrupperna förfogar över flera in vitro- och in vivo-modeller av distinkta tumörtyper som ger nya möjligheter att bedriva translationell forskning i samarbete med läkemedelsföretag för att testa t.ex. onkologiska preparat innan man inleder kliniska studier. Om de ovan nämnda utsikterna visar sig gynnsamma kan patienter med ovanliga svårbehandlade cancerformer erbjudas nya behandlingsmöjligheter som tidigare inte var tillgängliga.

ORDLISTA

Kortfattad ordlista med begrepp som används inom utvecklingen av onkologiska läkemedel och förekommer i artikeln. Begreppen ingår i Yates et al. The European Society for Medical Oncology (ESMO), Precision Medicine Glossary, *Annals of Oncology*, vol. 29, nr 1, jan. 2018.

Adaptiv studie

En klinisk studie som ger möjlighet att modifiera en eller flera specifika aspekter av studiedesignen utifrån data som erhålls under studiens gång. Analyserna av patientdata görs prospektivt under studiens gång vid på förhand fastslagna tidpunkter.

Companion Diagnostic (CDx)

Ett diagnostiskt test som ska visa om patienten har en specifik biomarkör eller inte och sålunda avgöra vilket läkemedel som ska användas. En CDx paras ihop med ett terapeutiskt läkemedel (t.ex. Her2 och trastuzumab (en monoklonal antikropp mot Her2)).

Farmakogenomik

En forskningsgren som utvärderar hur genomvariationen inom individen eller individens sjukdom (inkluderar genexpression, epigenetik, mutationer i könsceller och somatiska celler) inverkar på hur han eller hon svarar på ett läkemedel.

Immunterapi

En onkologisk behandling som i allmänhet innebär ett läkemedel som kan stimulera eller inducera immunsystemet att angripa tumörcellerna. Exempel på immunterapi är anti-PD-1/PD-L1-monoklonala antikroppar som stimulerar T-cellerna att angripa cancer.

Korgstudie

Biomarkörbaserad klinisk studie som omfattar många olika histologiska fynd och som studerar ett läkemedel eller en läkemedelskombination som är riktad mot en specifik molekyllär avvikelse i flera olika typer av cancer.

Liten molekyll

En liten syntetisk molekyll såsom tyrosinkinashämmare som i allmänhet fungerar intracellulärt.

Monoklonal antikropp

Inom farmakologin avser begreppet en stor molekyll som produceras i immunceller och som i allmänhet utövar sin verkan i det extracellulära rummet.

Målsökande terapi

Ett läkemedel som vanligtvis har en enda biologisk avvikelse som mål, t.ex. ett muterat protein.

Paraplystudie

En histologispecifik biomarkörbaserad klinisk studie som studerar läkemedel eller läkemedelskombinationer riktade mot olika molekyllära avvikelser inom en och samma cancerform.

Precisionsmedicin/ Individanpassad medicin

Inom onkologin betyder begreppet att syftet med behandlingen är att gagna en undergrupp av patienter med cancer som har en specifik molekyllär eller cellulär avvikelse.

Drivande mutation (driver mutation)

En genommutation i en cancergen som är av central betydelse för att tumörens maligna fenotyp skall uppkomma eller upprätthållas (initiering, progression, upprätthållande och tillväxt). En enskild tumör kan innehålla flera sådana mutationer

Stratifierad medicin

Användning av ett molekyllärt test för att identifiera undergrupper av cancerpatienter som kan förväntas dra nytta av en behandlingsintervention.

Vätskebiopsi (liquid biopsy)

Vätskebiologiska prov (t.ex. blod) som innehåller markörer såsom cirkulerande tumörceller och cellfritt DNA som kan bidra med information om molekyllära karakteristika hos patientens tumör.

Xenografter från patienter

Djurmodell där tumörmaterial från patienter implanteras i (immundefekta) djur för utveckling av onkologiska läkemedel in vivo.

Ändring av genomet i behandlingssyfte

En ändring av genomet som resulterar i ett förändrat protein, mot vilket det finns ett

läkemedel eller ett läkemedel kan syntetiseras. Till den här kategorin hör t.ex. de flesta kinaser.

Erik Vahtola

erik.vahtola@helsinki.fi

Bindningar:

Arbetsförhållande: Bayer Pharmaceuticals Oy, Finland

Mika Mustonen

mika.mustonen@hus.fi

Bindningar:

Konsult vid Noona Healthcare, Finland (ägare Varian Medical Systems Inc) och Immunscape, Sverige.

Referenser

1. International Association for Cancer Research, GLOBOCAN database 2018, <http://gco.iarc.fr/>
2. DeVita VT, Chu E., A History of Cancer Chemotherapy. *Cancer Res* 2008; 68(21): 8643-53.
3. Maximov PY, McDaniel RE, Jordan VC. Tamoxifen Pioneering Medicine in Breast Cancer. *Milestones in Drug Therapy*, Springer 2013.
4. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144(5): 646-674.
5. Alexandrov LB1, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2018; 500(7463): 415-421.
6. Yates LR, Seoane J, Le Tourneau C, Siu LL et al. The European Society for Medical Oncology (ESMO) Precision Medicine Glossary. *Ann Oncol* 2018; 29(1):30-35.
7. Hierro C, Matos I, Martin-Liberal J, Ochoa de Olza M et al. Agnostic-Histology Approval of New Drugs in Oncology: Are We Already There? *Clin Cancer Res* 2019; 25(11): 3210-19.
8. Sparano JA1, Gray RJ1, Makower DF1, Pritchard KI1 et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(2):111-121.

Summary

Modern development of anticancer drugs

Cancer is the second most common cause of death in Europe. The number of authorized anticancer drugs and molecules in clinical development has increased rapidly during the last decades. Anticancer treatments have evolved from non-selective highly toxic chemotherapies to targeted drugs utilizing sophisticated technology. Modern drug development strives to identify patients in advance who are likely to respond to therapy. This personalized treatment approach uses a specific biomarker to guide treatment decision. In order to succeed in the complex and rapidly changing environment, pharma industry relies on close collaboration with researchers in academia and hospitals, regulators, payors and patient associations.