

Onkologiske legemidler:

Utviklingen fra konvensjonelle cytostatika til nib-er, mab-er og andre nyvinninger

SAMMENDRAG

Nye legemidler for behandling av kreftsykdommer har den senere tid vært tema for stadige medieomtaler. Drevet frem av ny forståelse av kreftsykdommers patobiologi, ses nå en oppblomstring av nye virkestoffer som har gitt et økt behandlingsrom i kreftbehandlingen. Mange av de nye virkestoffene er proteinkinasehemmere (nib-er) eller monoklonale antistoffer (mab-er), to stoffklasser med ulike egenskaper. I motsetning til tradisjonelle cytostatika har disse legemidlene en mer presis biologisk virkningsmekanisme som muliggjør mer målrettet og personilpasset terapi. Disse nyere legemidlene har allerede fått en etablert plass i klinikken, gjerne i kombinasjon med konvensjonelle cytostatika. Selv om det er en lovende utvikling, så er det for mange indikasjoner et stort behov for nye mer effektive virkestoffer. Fra norske forskningsmiljøer er det flere eksempler på legemidler som i dag enten er godkjente eller i klinisk utprøving for behandling av kreftsykdommer.

HOVEDBUDSKAP

Det har vært en stor vekst i nye virkestoffer for behandling av kreftsykdommer de senere årene, og denne økningen er forventet å fortsette.

Mange av de nye virkestoffene er nib-er eller mab-er som i større grad enn tidligere legemidler er utviklet for å hemme gitte signalveier.

De nyere legemidlene kombineres gjerne med eldre substanser i ulike behandlingsregimer, og resistens og tilbakefall er fortsatt et stort problem innen kreftbehandling.

Norske forskningsmiljøer har vært med på utviklingen av flere virkestoffer som er godkjente eller under klinisk utprøving.

Vegard Torp Lien^{1,2}, Kari Grønås³, Dag Erlend Olberg¹ og Jo Klaveness¹

1. Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo
2. Norsk medisinsk syklotronsenter AS
3. Vækerøåsen 8B, Oslo

E-post: jo.klaveness@farmasi.uio.no

INNLEDNING

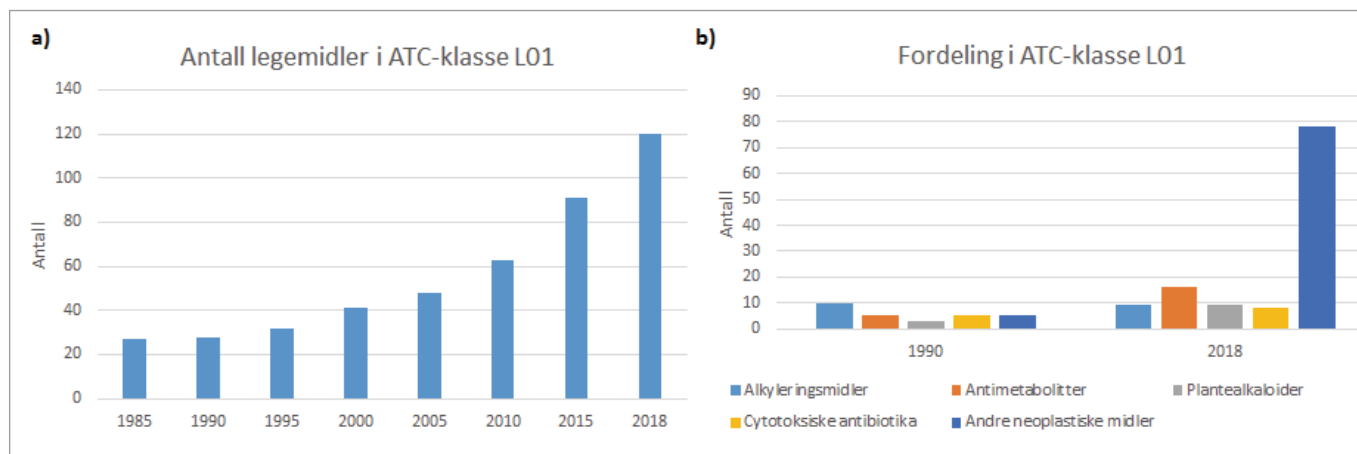
Det er stor interesse og hyppige avisoppslag om nye og kostbare legemidler for behandling av kreftsykdommer. Temaene som debatteres er pris, tilgjengeligheten i det norske helsevesenet, privat finansiert behandling og klinisk nytteverdi. Utviklingen av disse nylig markedsførte onkologiske legemidler er drevet frem av en dypere forståelse av kreftsykdommers patobiologi, og dette er utnyttet for å utvikle mer målrettet behandling. Dette har gitt seg utslag i en kraftig økning av tilgjengelige legemidler i Norge. En optelling av antall virkestoffer i Felleskatalogen innen legemiddelgruppen med ATC-kode L01 (antineoplastiske midler), viser en kraftig vekst i årene fra 1985 frem til i dag (1, 2). Økningen har vært størst i det siste tiåret, noe som kommer tydelig frem i figur 1a. Fra 2010 frem til i dag har det vært en nær dobling i antall godkjente virkestoffer. Historiske tall fra Legemiddelindustrien viser at netto tilvekst av nye virkestoffer totalt for alle legemidler i Norge i perioden 2012 til 2016 var 76 virkestoffer (5 % økning) (3), noe som er en betydelig lavere prosentvis vekst enn innen onkologien.

ATC-klasse L01 deles videre inn i undergrupper, og i dagens Felleskatalog er fordelingen som følger: ni alkyleringsmidler, 16 antimetabolitter, ni plantealkaloider og andre naturprodukter, åtte cytotoxiske anti-biotika og liknende substanser og 78 andre neoplastiske midler. Siden 1990 til i dag har altså antall stoffer økt kraftig, fra 28 til 120 godkjente virkestoffer. Fra figur 1b kan det ses at det største bidraget til denne veksten finnes blant gruppen L01X som er «andre antineoplastiske midler» (tidligere «diverse cytostatika») som har økt fra 5 til 78 substanser. Denne undergruppen omfatter substanser med ulik virkningsmekanisme

og svært ulike kjemiske strukturer. Den største stoffklassen innen denne kategorien er proteinkinasehemmerne. Det er i dag 33 slike substanser i klinisk bruk, der 28 av disse har et INN-navn (International Nonproprietary Name) med et suffiks på -nib og omtales derfor populært som «nib-er». Den andre store gruppen er monoklonale antistoffer, og det er 21 slike innenfor denne legemiddelgruppen. Disse har et INN-navn med et suffiks på -mab og omtales derfor populært som «mab-er». Det knyttes store forhåpninger til disse nye terapiene, men resultater fra klinisk bruk viser at det fortsatt er en vei å gå. Vi vil i denne artikkelen gi en oversikt over de to store klassene med nib-er og mab-er, belyse hvordan de skiller seg fra de tidlige legemidlene og vise hvordan de brukes i klinikken. Andre nye forbindelser, samt hva som skjer av utvikling i Norge vil også bli diskutert.

ELDRE VIRKESTOFFER; KREFTBEHANDLINGENS BEGYNNELSE

Mange av virkestoffene som fortsatt brukes for behandling av visse kreftsykdommer har vært kjent i lang tid. Under den andre verdenskrig ble et skip med sennepsgass (bis(2-kloretyl) sulfid) bombet, og overlevende soldater eksponert for gassen viste seg å ha et redusert antall hvite blodlegemer (leukocytopeni). Sennepsgass er sterkt alkylerende, og denne tilfeldige oppdagelsen gjorde det nærliggende å prøve liknende alkyleringsmidler mot leukemi. Imidlertid tok det noe tid før slike substanser ble vanlige i klinisk bruk. Førsteutgaven av Felleskatalogen (fra 1958) omtaler ingen typiske cytostatika, men kun hormoner for behandling av visse typer kreftsykdommer (4). Fra figur 1b kan det ses at de 28 virkestoffene som beskrives i ATC-klasse L01 i Felleskatalogen 1990 er jevnt fordelt mellom de ulike under-



Figur 1. a) Utviklingen av antall legemidler i ATC-klasse L01 1985 (27), 1990 (28), 1995/96 (32), 2000 (41), 2005 (48), 2010 (63), 2015 (91), februar 2018 (120). **b)** Fordelingen i de fem underklassene i ATC-klasse L01 for 1990 og i dag.

gruppene: ti substanser er alkyleringsmidler, fem substanser er antimetabolitter, tre substanser er «plantealkaloider og analoger», fem substanser er cytotoksiske antibiotika og fem substanser tilhører «diverse cytotostatika». To av substansene i den siste gruppen er cisplatin og karboplatin som er virkestoffer med liknende virkningsmekanisme som alkylerende cytotostatika.

Den største gruppen i 1990 var altså *alkylerende midler*. Denne gruppen har fått sitt navn etter sin biologiske virkemåte, hvor DNA og andre sentrale biomolekyler i cellen kryssbindes via alkylgrupper fra virkestoffet. Som resultat vil ikke DNA være funksjonsdyktig, og dette vil lede til celledød. Celler med høy mitotisk aktivitet vil være mer utsatt som følge av mer eksponert DNA, og dermed vil normale celler ta mindre skade enn de raskt voksende maligne celler, og dette er strategien bak denne typen behandling. Typiske alkyleringsmidler var blant annet syklofosamid og klorambucil, og disse er fremdeles i terapeutisk bruk. Gruppen *antimetabolitter* består av substanser som i struktur og kjemi likner de endogene metabolittene, men som er såpass forskjellige at de ikke kan utføre den naturlige funksjon metabolitten normalt utfører. Kjemoterapiens far, Sidney Farber, var i 1947 den første til å bruke aminopterin (forløperen til metotreksat) for behandling av leukemi i barn (5). Typiske antimetabolitter er metotreksat (folsyreantagonist), merkaptopurin og 5-fluorouracil (begge DNA antimetabolitter). Antimetabolitter anvendes fortsatt i terapien. *Cytotoksiske antibiotika* er antibiotiske substanser som er toksiske for humane celler og som dermed kan brukes i kreftbehandlingen. Den viktigste gruppen er antrasyklinene. Virkningsmekanismene for denne gruppen legemidler kan være diffuse, men cytotoksiteteten tilskrives bin-

ding til DNA, hemming av topoisomerase-II og en sterk tendens til å generere frie radikaler. Figur 2 illustrerer noen av de viktigste virkestoffene innenfor klasse L01 i Felleskatalogen 1990. Felles for alle disse undergruppene er at de har interaksjoner med helt sentrale deler av cellenes normale prosesser, og det er dermed vanskelig å oppnå en høy selektivitet for kreftceller fremfor friske celler. Selv om dette kan føre med seg en del bivirkninger, så har de fortsatt en sentral plass i kreftbehandlingen.

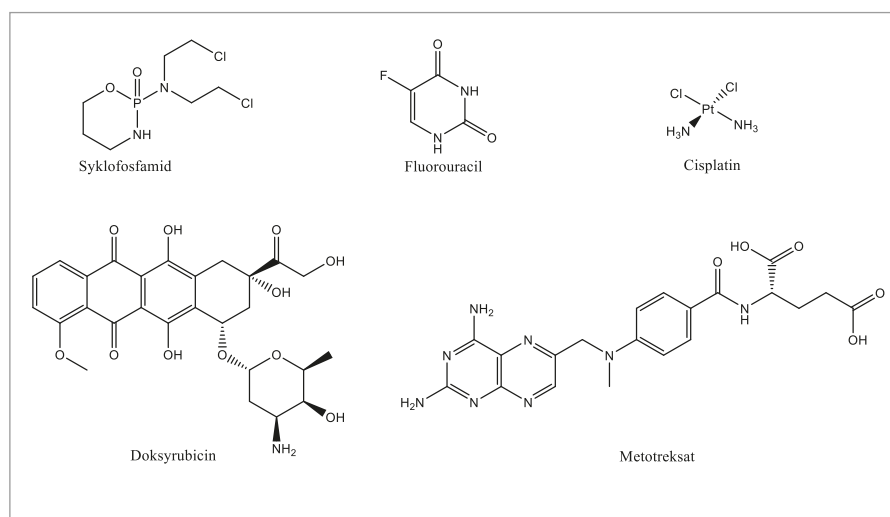
NYERE VIRKESTOFFER; MER SELEKTIV BEHANDLING

De eldre virkestoffene beskrevet over banet vei i kreftbehandlingen ved at de viste at kreft kunne behandles. Ny kunnskap om kreftbiologi har gjort det mulig å utvikle legemidler som har en mer presis og selektiv virkning, og dermed potensielt

mindre bivirkninger. En viktig årsak til disse legemidlenes effekt er at de gjerne blir gitt som følge av at spesifikke gener eller genmutasjoner blir påvist hos pasienten i forkant av behandling. Dermed blir de bare gitt til pasienter som forventes å respondere på behandlingen, og dette kan gi en kortere vei til riktig behandlingsregime. Legemidlenes spesifisitet og kreftcellers store heterogenitet kan forklare den store økningen for denne legemiddelklassen, da det trengs mange virkestoffer for å dekke alle indikasjoner. Under vil de to største stoffklassene i ATC-klasse L01X bli beskrevet i nærmere detalj; proteinkinasehemmere og monoklonale antistoffer (mab-er). Andre nyere behandlingsformer vil også bli beskrevet.

Proteinkinasehemmere

I det humane genom finnes det mangfoldige



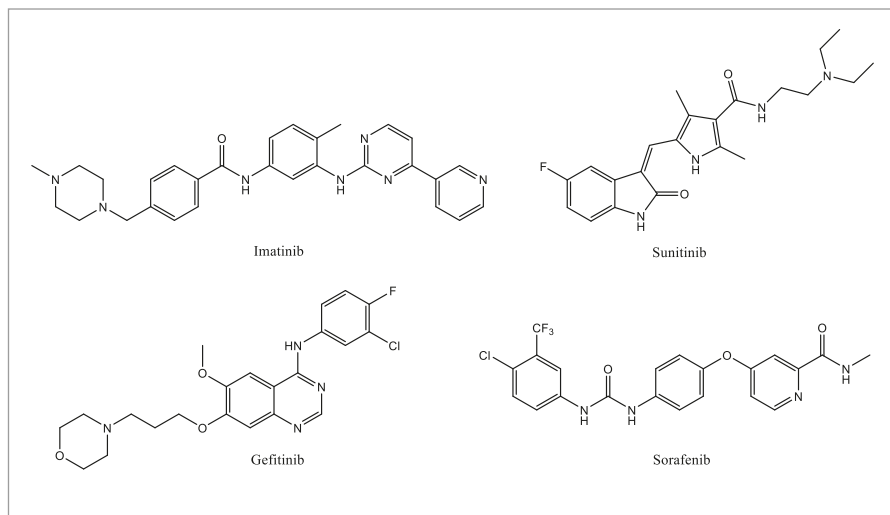
Figur 2. Noen substanser i Felleskatalogen 1990 som fortsatt anvendes innen onkologien.

gener som koder for ulike typer proteinkinaser (kinaser). Kinaser er enzymer som har som oppgave å fosforylere proteiner. Ved fosforylering koples fosfat til OH-grupper i sidekjedene til aminosyrene i proteinet. Kinaser kan deles inn i grupper etter hvilke aminosyrer som fosforyleres; serinkinaser, serin- og treoninkinaser og tyrosinkinaser. Noen kinaser fosforylerer alle tre aminosyrene. Det finnes også kinaser som fosforylerer andre aminosyrer, herunder histidin.

Kinasene har en svært sentral funksjon i celledmaskineriet, da proteiner ved fosforylering endrer struktur, funksjon og aktivitet. Flere av disse enzymene er med på å kontrollere normal celledeling, og unormal kinaseaktivitet kobles derfor direkte til kreft (6). Et eksempel på dette er Philadelphia-kromosomet, som er et resultat av en translokasjon som fører til dannelsen av fusjonogenet Bcr-Abl. Forskning på inhiberingen av denne kinasen ledet til utviklingen av imatinib, en tyrosinkinasehemmer introdusert i 2001 for behandling av kronisk myelogen leukemi (7). I stedet for ATP vil legemidlet binde seg til enzymets aktive sete og dermed blokkere den normale enzymatiske reaksjonen. I starten av forskningen på tyrosinkinasehemmere var det skepsis til om en slik strategi ville inhibere en kinase på en god og selektiv måte, da alle kinaser og en rekke andre enzymer er avhengig av ATP for sin normale funksjon (8). Da dette ble motbevist, startet en massiv forskningsinnsats, og noen av dem som er godkjent i dag er illustrert med kjemiske strukturer i figur 3.

Proteinkinasehemmere kan deles inn i tre hovedgrupper etter hvordan de inhiberer enzymet: i) kompetitive inhibitorer, ii) ikke-kompetitive inhibitorer og iii) kovalente inhibitorer. Flesteparten av dagens godkjente nibe er ATP-kompetitive. Selv om strukturen av det aktive setet for ulike kinaser dermed har store likheter, har det

Forkortelser: Bcr-Abl; Bcr-Abl fusjonsgen, NSCLC; ikke-småcellet lungekreft, Src; Src-kinasefamilien, EGFR; epidermal vekstfaktorreseptor, HER2; human epidermal vekstfaktorreseptor 2, VEGFR; vaskulær endotel vekstfaktorreseptor, RET; «rearranged during transfection», (B)RAF; «Rapidly Accelerated Fibrosarcoma» kinase, ALK; anaplastisk lymfom kinase, c-MET; hepatocyt vekstfaktorreseptor, JAK; Janus kinase, MEK; mitogen aktivert protein kinase kinase, BTK; Brutons tyrosin kinase, FGFR; fibroblast vekstfaktorreseptor, PDGFR; platederivert vekstfaktorreseptor.



Figur 3. Noen proteinkinasehemmere brukt i Norge.

Tabell 1. Proteinkinasehemmere innen ATC-kode L01XE i Norge.

Virkestoff	Target	Indikasjon	Varemerke
Imatinib	Bcr-Abl	Leukemi (og andre)	Glivec
Gefitinib	EGFR	NSCLC	Iressa
Erlotinib	EGFR	NSCLC og pankreascancer	Tarceva
Sunitinib	Flere tyrosinkinaser	Gastrointestinal stromal tumor og nyrecellekarsinom	Sutent
Sorafenib	Flere tyrosinkinaser	Hepatocellulært-nyrecelle- eller thyroideakarsinom	Nexavar
Dasatinib	Bcr-Abl og Src	Leukemi	Sprycel
Lapatinib	EGFR/HER2	Brystkreft	Tyverb
Nilotinib	Bcr-Abl	Leukemi	Tasigna
Pazopanib	Flere tyrosinkinaser	Kreft i nyre og bløtvev	Votrient
Vandetanib	VEGFR/EGFR/RET	Kreft i thyreoidea	Caprelsa
Afatinib	EGFR	NSCLC	Giotrif
Bosutinib	Bcr-Abl og Src	Leukemi	Bosulif
Vemurafenib	BRAF	Melanom	Zelboraf
Krizotinib	ALK/ c-Met	NSCLC	Xalkori
Aksitinib	VEGFR	Kreft i nyre	Inlyta
Ruksolitinib	JAK	Myelofibrose	Jakavi
Regorafenib	Flere tyrosinkinaser	Kolorektalkreft og gastrointestinal stromal tumor	Stivarga
Dabrafenib	MEK og BRAF	Melanom og NSCLC	Tafinlar
Ponatinib	Bcr-Abl	Leukemi	Iclusig
Trametinib	MEK	Melanom og NSCLC	Mekinist
Kabozantinib	c-Met, VEGFR, andre	Tyroidea- og nyrekreft	Cometriq/Cabometyx
Ibrutinib	BTK	Leukemi og mantelcellelymfom	Imbruvica
Ceritinib	ALK	NSCLC	Zykadia
Lenvatinib	VEGFR og andre	Tyroideakreft	Lenvima
Nintedanib	FGFR og PDGFR	NSCLC	Vargatef
Osimertinib	EGFR	NSCLC	Tagrisso
Alektinib	ALK og RET	NSCLC	Alcensa
Kobimetinib	MEK	Melanom	Cotellic

Tabell 2. Sammenlikning av egenskaper for mab-er og nib-er.

Egenskap	Mab-er	Nib-er
Størrelse og struktur	Proteinbaserte makromolekyler 150.000 Da	Veldefinerte små organiske molekyler, ≈500 Da
Produksjon	Cellekultur	Kjemisk syntese
Target	Ekstracellulært	Vanligvis intracellulært
Spesifisitet	Veldig spesifikke	Mindre spesifikke
Stabilitet	Følsomme for varme, mekanisk stress osv.	Stabile
Administrasjonsvei	Parenteralt	Oralt
Immunogenisitet	Større fare for immunreaksjoner	Nei
Biologisk halveringstid	Flere dager	Timer
Interaksjoner	Mindre vanlig	Mer vanlig

Tabell 3. Monoklonale antistoffer innen ATC-kode L01XC i Norge.

Virkestoff	Target	Indikasjon	Varemerke
Rituximab	CD20	Lymfom og leukemi	MabThera
Trastuzumab	HER2	Bryst- og ventrikkelkreft	Herceptin
Cetuximab	EGFR	Kolorektal kreft, hode, hals	Erbix
Bevacizumab	VEGF	Kolorektal, andre former	Avastin
Panitumumab	EGFR	Kolorektal	Vectibix
Ofatumumab	CD20	Leukemi	Arzerra
Ipilimumab	CTLA-4	Melanom	Yervoy
Brentuximabvedotin	CD30, tubulin	Lymfom	Adcetris
Pertuzumab	HER2	Brystkreft	Perjeta
Trastuzumabemtansin	HER2, tubulin	Brystkreft	Kadcyla
Obinutuzumab	CD20	Lymfatisk leukemi	Gazyvaro
Nivolumab	PD-1	Melanom, lungekreft	Opdivo
Pembrolizumab	PD-1	Melanom	Keytruda
Blinatumomab	CD-19	Leukemi	Blinicyto
Ramucirumab	VEGFR	Ventrikkel-, kolorektal- og lungekreft	Cyramza
Elotuzumab	SLAMF7	Benmargskreft	Empliciti
Daratumumab	CD38	Benmargskreft	Darzalex
Inotuzumabozogamicin	CD22, brudd i DNA	Akutt lymfoblastisk leukemi	Besponsa
Olaratumab	PDGFR-α	Bløtvevssarkom	Lartruvo
Avelumab	PD-L1	Metastatisk merkelcellekarsinom	Bavencio
Atezolizumab	PD-L1	Urotelialt karsinom og lungekreft	Tecentriq

Forkortelser: CD; «cluster of differentiation», HER2; human epidermal vekstfaktorreseptor 2, EGFR; epidermal vekstfaktorreseptor, VEGF(R); vaskulær endotel vekstfaktor(reseptor), CTLA-4; cytotoxisk T-lymfocyt assosiert antigen 4, PD-1; programmert celledød protein-1, SLAMF7; signalerende lymfocytisk aktiveringsmolekyl familiemedlem 7, PDGFR-α; plate-derivert vekstfaktorreseptor alfa, PD-L1; programmert celledød ligand 1.

vist seg å være mulig å lage strukturer som er helt selektive for en kinase. De ikke-kompetitive inhibitorene binder seg til et område på enzymet utenfor det aktive setet (allosterisk). Siden disse bindingssetene er mer unike enn ATP-setene, kan det forventes en høyere selektivitet. Videre virker de kovalente inhibitorene ved å danne kjemiske bindinger til proteinet. Disse inhibitorene er kompetitive med ATP, og reagerer gjerne med cysteinrike kinaser. Tabell 1 viser en oversikt over alle nib-ene som brukes i Norge, hvilket protein som hemmes, indikasjon og varemerke.

Tabell 1 viser at mange nib-er kun har én indikasjon, noe som nevnt er med på å forklare den store økningen innen denne legemiddelklassen. Samtidig er mange av de allerede godkjente nib-ene i klinisk utprøving for andre indikasjoner. Flesteparten av de godkjente nib-ene er kompetitive inhibitorer, mens trametinib og afatinib er eksempler på henholdsvis ikke-kompetitive og kovalente inhibitorer. Videre er de absolutt fleste av nib-ene ikke selektive for en kinase, men hemmer flere kinaser. Ceritinib er et eksempel på en selektiv proteinkinasehemmer.

Monoklonale antistoffer innen onkologien

Den andre store gruppen er de monoklonale antistoffene. Omtrent halvparten av dagens markedsførte mab-er er innenfor ATC-klasse L01. Monoklonale antistoffer er store (150kDa) kompliserte proteinstrukturer som i tillegg er posttranslatorisk modifisert med sukker eller andre funksjonelle grupper. Mab-er virker ekstracellulært, og med en høy spesifikk affinitet blokkerer de interaksjonen mellom en gitt overflatereseptor og den endogene liganden som ellers ville aktivert en respons. Selv om mange mab-er og nib-er dekker de samme indikasjonene, så er de veldig forskjellige som stoffgrupper og legemidler. Tabell 2 gir en overordnet sammenlikning av noen egenskaper for disse stoffklassene (9).

Som en følge av den biologiske produksjonsmetoden er mab-ene mer kostbare å produsere enn nib-ene. Videre må pasienten i større grad motta behandlingen fra helsepersonell siden de ikke kan administreres oralt. Selv om halveringstiden er lengre, og administrasjonsfrekvensen dermed er lavere, vil dette være en økt belastning for både pasient og helsevesen. For mange indikasjoner har behandlingen en veldig god effekt, og spesielt har mab-ene med immunologisk virkemåte (CTLA-4 og PD-1) vist betydelige resultater i ulike kreftformer (10). Biologiske legemidler for andre indikasjoner er beskrevet i tidligere artikler i dette tidsskriftet (11) og omtales

Tabell 4. Foretrukne terapiregimer for utvalgte indikasjoner. Nib-er, mab-er og andre moderne virkestoffer er i fet skrift.

Ikke-småcellet lungekarsinom	Malignt melanom	Ovarialcancer	Ventrikkeltumor
Cisplatin eller karboplatin samt ett av følgende: Vinorelbin, gemcitabin, pemetreksed, paklitaxel eller docetaxel	Dakarbazin, cisplatin, vinblastin eller lomustin	Cisplatin eller karboplatin, ofte i tillegg syklofosfamid, dokсорubicin eller epirubicin	Operabel: ECX (epirubicin, cisplatin og kapecitabin) EOX (epirubicin, oksaliplatin og kapecitabin)
EGFR-mutasjonspositiv: erlotinib , afatinib eller gefitinib	Temozolomid ved hjernemetastaser	Kombinasjon av karboplatin og paclitaxel ved metastaserende sykdom	Inoperabel/metastaserende sykdom: EOX (epirubicin, oksaliplatin og kapecitabin) FLOX (5-fluorouracil, oksaliplatin og kalsiumfolinat) FLv (5-fluorouracil og kalsiumfolinat)
Andrelinje: Taxaner eller pemetreksed	BRAF V600E positiv: Vemurafenib eller dabrafenib	Andrelinje ved resistens; Etoposid og ifosfamid	Andrelinje; FLIRI (5-fluorouracil, irinotekan og kalsiumfolinat)
EML4-ALK positiv: Ceritinib eller crizotinib PD1-hemmere	Inoperabel/metastaserende sykdom: ipilimumab , nivolumab eller pembrolizumab	Bevacizumab i tillegg til standard kjemoterapi til pasienter med langt-kommet sykdom	HER2-positiv: trastuzumab

derfor ikke her. Tabell 3 viser en oversikt over mab-ene som brukes i Norge, hvilket protein som er involvert, indikasjon og varemerke.

Ved å sammenlikne tabell 3 og tabell 1, er det tydelig at mab-ene har en høyere grad av selektivitet enn nib-ene. Tre av virkestoffene i tabell 3 er konjugater av monoklonale antistoff og et annet virkestoff; brentuksimabvedotin, trastuzumabemtansin og inotuzumabozogamicin. Det betyr at et annet virkestoff er kjemisk koplet til antistoffet og en oppnår å angripe via to ulike mekanismer (12). I brentuksimabvedotin og trastuzumabemtansin er det koplet til strukturer som binder til tubulin, og disse frigjøres fra antistoffet etter at konjugatet er internalisert i cellen. Hemming av tubulin resulterer i stans i cellesyklusen og apoptose av tumorcellen. En vil på denne måten oppnå angrep både intra- og ekstracellulært.

Andre nyere legemiddelsubstanser i kreftbehandlingen

Foruten nib-er og mab-er, er det også en del andre nye virkestoffer i onkologien, blant annet hemmere av topoisomerase-1, et enzym som er involvert i DNA-replikasjonen. Disse enzymene foretar oppkveiling eller utkveiling av dobbeltrådet DNA. Typiske slike virkestoffer er topotekan og irinotekan. Topoisomerasehemmere brukes for behandling av flere kreftformer. En annen legemiddelgruppe innen onkologien er forbindelser som er aktive innenfor fotodynamisk terapi. Fotodynamisk terapi er behandling der lysenergi aktiverer en

legemiddelsubstans og danner skadelige oksygenradikaler. Se omtalen i forbindelse med Photocure nedenfor. Et annet interessant nytt virkestoff innen onkologien er arsenforbindelser er generelt svært giftige. Det finnes mange kriminalromaner hvor arsenikk brukes for å ta livet av mennesker, men Trisenox kan brukes for behandling av akutt leukemi ved styrt dosering. Virkningsmekanismen er ikke helt klarlagt. Videre inneholder to nyere virkestoffer det kjemiske elementet bor. Dette er bortezomib og iksazomib. Disse virkestoffene er hemmere av proteasomer som degraderer proteiner i cellene. Indikasjonen er multippelt myelom. Sammen utgjør de ovennevnte stoffene legemidler som er utviklede, men som har andre angrepspunkter enn nib-er og mab-er.

KLINISK BRUK AV ONKOLOGISKE LEGEMIDLER; KOMBINASJONER OG FORETRUKNE TERAPIREGIMER

Noen foretrukne terapiregimer innen onkologien i Norge

For å gi et bilde på hvordan de ulike virkestoffene brukes i Norge, vil vi her presentere dagens fortrukne behandlinger for et utvalg av kreftsykdommer. For en fullstendig oversikt og utfyllende informasjon om terapeutisk behandlingsvalg må Legemiddelhåndboken eller andre relevante kilder konsulteres (13). Indikasjonene ikke-småcellet lungekarsinom, malignt melanom, ovarialcancer og ventrikkeltumor viser hvordan både de eldre og de nye legemidlene brukes for å behandle kreftsykdommer, og behandlingsregimene er vist i tabell 4.

Som det kan ses fra tabell 4, så er cisplatin og 5-fluorouracil eksempler på eldre legemidler som brukes for flere indikasjoner, og i flere ulike kombinasjoner. Utstrakt bruk av konvensjonelle cytostatika skyldes blant annet at de nye legemidlene ofte krever en spesifikk mutasjon eller en biomarkør som tilsier at et slikt produkt kan være hensiktsmessig. For mange pasienter eller for mange typer kreftsykdommer foreligger ikke dette, og da vil de eldre legemidlene ha en vel så stor klinisk effekt. Videre vil alle typer av legemidler brukt innen onkologien være utsatt for resistens, noe som dermed gjør at en gjerne må endre legemiddelregime i løpet av behandlingen. Flere studier peker også på at det i mange tilfeller er marginale kliniske effekter av de nyere legemidlene (14, 15). Som følge av kreftsykdommers heterogene natur, er det forventet at det også i fremtiden vil være en ustrakt bruk av alle typer onkologiske legemidler.

Kombinasjonsbehandling og kombinasjonspreparater

Eksemplene over viser at det er mange behandlingsmuligheter innen onkologien. Disse spenner over et bredt område når det gjelder den farmakologiske virkningen, og mange blir også brukt i kombinasjon med hverandre. Generelt er det en økende interesse for kombinasjonsbehandling innen mange terapiområder, og dette har ført til at det er en økende andel kombinasjonspreparater, det vil si produkter inneholdende mer enn ett virkestoff. Mange slike kombinasjonspreparater er i dag til-

gjengelige innenfor terapiområder som blant annet diabetes, hypertensjon, astma, kols og ikke minst innen behandling av ulike virusssykdommer. Kombinasjonsbehandling har i lang tid vært vanlig innen onkologien, men det er relativt få kombinasjonspreparater. Dette skyldes at mange av virkestoffene innen onkologien ofte doseres mer individuelt enn for andre legemiddelområder, som følge av stor variasjon i spredningsmønstre og sykdomsforløp.

Kombinasjonspreparater i Norge i dag er begrenset til kombinasjoner omkring antimetabolittene fluorouracil, tegafur og trifluridin. Fluorouracil er i et liniment for behandling av aktinisk keratose kombinert med salisylsyre som har en keratolytisk effekt og reduserer hyperkeratosen forbundet med sykdommen. Tegafur, for behandling av voksne med avansert magekreft i kombinasjon med cisplatin, er et prodrug for fluorouracil, der tegafur er kombinert med gimeracil, som er en hemmer av metabolismen av fluorouracil, og også oteracil som reduserer gastrointestinale bivirkninger. Trifuridin er i likhet med fluorouracil en antimetabolitt som i kombinasjonspreparat med tipiracil brukes for behandling av metastaserende kolorektalkreft. Tipiracil er en substans som hemmer nedbrytningen av trifuridin. Disse kombinasjonspreparatene er dermed ikke kombinasjonspreparater i klassisk forstand med to eller flere onkologiske virkestoffer, men produkter som inneholder tilleggssubstanser som skal øke virkningen av det cytostatisk virkestoffet eller redusere bivirkninger relatert til disse.

HVOR ER NORGE INNEN UTVIKLING AV LEGEMIDLER FOR BRUK INNEN ONKOLOGIEN?

I Norge har vi sterke fagmiljøer innen onkologi, noe som har ført til en rekke nye mindre selskaper som arbeider med å utvikle nye onkologiske produkter, herunder også nye legemidler. Noen er allerede godkjent og i klinisk bruk, mens noen er i klinisk utprøving. Generelt har det vært en nedgang i det totale antallet kliniske studier med legemidler her til lands, men antallet kliniske studier med kreftlegemidler har imidlertid økt. Dette har ført til at andelen av kliniske studier i Norge der kreftlegemidler inngår er over 40 % (16). Under følger noen eksempler på legemidler som er utviklet eller er under utvikling i Norge.

Algeta var et norsk selskap som utviklet et produkt inneholdende radium-223 som er en radioaktiv isotop av radium i form av radium-223 diklorid ($^{223}\text{RaCl}_2$) (ATC-kode V10). Denne isotopen avgir alfastråler, og indikasjonen er kastrasjons-

resistent prostatakreft med benmetastaser. Mekanismen følger av at radium står i samme hovedgruppe som kalsium i det periodiske system og disse har dermed liknende kjemiske og biologiske egenskaper. Radiumioner søker seg derfor mot skjelettet, spesielt områder med skjelettmetastaser, ved å danne komplekser med benmineralet hydrokxyapatitt. Alfastrålingen som frigjøres ved radioaktivt henfall av radium-223 fører til hyppige brudd i DNA i nærliggende tumorceller, som resulterer i en potent cytotoxisk effekt og signifikant lengre total overlevelse. Produktet heter Xofigo, produseres i Norge og er kjøpt av Bayer.

Nycomed, nå GE Healthcare, har utviklet en rekke kontrastmidler (ATC-kode V08) for bruk innen røntgendiagnostikk, MR-diagnostikk, ultralyd og nukleærmedisinske billediagnostiske metoder. Disse kontrastmidlene har vesentlig betydning i forbindelse med diagnose og oppfølging av sykdomsutvikling ved en rekke kreftsykdommer.

Photocure er et norsk legemiddelselskap som utvikler produkter innen fotodynamisk terapi. Produktet Metvix, som inneholder metylaminolevulinat, er i form av et dermatisk produkt for bruk ved aktiniske keratoser og basalkreft. Metvix er nå solgt til Galderma. Photocure har også utviklet produktet Hexvix som inneholder heksamino-levulinat, og er brukt ved diagnose og oppfølging av blærekreft.

Innenfor de raskt voksende klassene av nib-er og mab-er er det også utvikling i Norge. Firmaet BerGenBio utvikler kandidaten BGB324 som er en proteinkinasehemmer som virker på kinasen Axl, og er under utprøving som behandling mot lungekreft, brystkreft og leukemi. Zelvuna er et firma som utvikler mab-er med immunonkologisk virkning, mens Nordic Nanovector utvikler legemidler der radioisotopen lutetium-177 er konjugert til mab-er for målrettet stråleterapi. Lytix Biopharma utvikler peptidbaserte legemidler som fører til lysis av kreftceller, med påfølgende gjenkjennelse av immunsystemet. Targovax utvikler virusbasert behandling som inducerer immunrespons.

Oppgitte interessekonflikter: Jo Klaveness og Kari Grønås har og har hatt samarbeid med flere legemiddelselskaper, herunder også selskaper som utvikler og selger legemidler innen onkologien.

REFERANSER

1. Felleskatalogen, papirformat angitt årstall.
2. Felleskatalogen, www.felleskatalogen.no (søkedato 22.02.2018).

3. Legemiddelindustrien (LMI), www.lmi.no (søkedato 01.03.2018).
4. Felleskatalog over Farmasøytiske Spesialpreparater registrert i Norge (utarbeidet av Trygve Lister) NO-FA-KO og NO-RE-FARM, 1958.
5. Mukherjee S. The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer. Scribner 2010.
6. Manning G, Whyte DB, Martinez R et al. The Protein Kinase Complement of the Human Genome. Science 2002; 298; 1912–34.
7. Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. Blood 2005; 105; 2640–53.
8. Roskoski R. A historical overview of protein kinases and their targeted small molecule inhibitors. Pharmacological Research 2015; 100; 1–23.
9. Imai K, Takaoka A. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. Nat Rev Cancer 2006; 6: 714–27.
10. Scott AM, Wolchok JD, Old LD. Antibody therapy of cancer. Nat Rev Cancer 2012; 12; 278–87.
11. Klaveness J. Biologiske legemidler og biotilsvarende legemidler. Norsk Farmaceutisk Tidsskrift 2018; 1; 22–9.
12. Thomas A, Teicher BA, Hassan R. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. Lancet Oncol 2016; 17; 254–62.
13. Norsk legemiddelhandbok, legemiddelhandboka.no (søkedato 24.05.2018).
14. Salas-Vega S, Illiopoulou O, Mossialos E. Assessment of Overall Survival, Quality of Life, and Safety Benefits Associated With New Cancer Medicines. JAMA Oncology 2017; 3; 382–90.
15. Davis C, Evrim G, Ashlyn P. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009–13. British Medical Journal 2017; 359; j4530.
16. Helsenger, Oversikt over godkjente kliniske studier, <https://kliniskestudier.helsenger.no/search> (søkedato 04.05.2018).

Manuskriptet ble mottatt 26. februar 2018 og godkjent 30. august 2018. ■