

Vejen ud til kræftpatienterne

-hvad skal der til og hvordan?

Ulrik Lassen, Rigshospitalet

Klinisk kræftforskning: Hvad forskes der i?

1. Nye former for medicin, der forbedrer overlevelsen
2. Nye former for medicin, der giver færre bivirkninger
3. Bedre medicin mod bivirkninger
4. Kortere behandlingstid med kræftmedicin
5. Mere effektiv strålebehandling
6. Særlige metoder, der kan beskytte normalt væv under strålebehandling

Faser i lægemiddelforsøg

**Hele processen tager
6-12 år og koster mia.
for hvert godkendte stof**

PERSPEKTIVER

- Forskning:
 - Generering af en hypotese, forsøg og tolkning
- Patient behandling:
 - betydning for den enkelte patient
- Regulativer og administration:
 - godkendelser, salg og markedsføringstilladelser

Industry loves oncology

Robert H. Glassman

Merrill Lynch, N.Y.

Hvorfor?

- 1/3 af alle produkter under udvikling er cancer-drugs
- Targatable physicians (få onkologer i forhold til antallet)
- Onkologiske drugs står for den største del af indtjening
- 1300 drugs i late discovery i USA (2006)
- 600 drugs i clinical evaluation
- 95 approval applications/year (FDA)
- 3-5 approved/year (FDA)

Fase I - baggrund

- Første humane forsøg
- Præklinisk proof of principle skal foreligge
- Kemiske, farmaceutiske og dyrefarmakologiske og toksikologiske data skal være til rådighed
- Formålet er at kortlægge bivirkninger og den farmakokinetiske/-dynamiske profil
- Identificere risiko-organer risiko ved tidligere behandlinger

Follow up - metoder

- Fase 1: Bivirkninger
 - CTCAE version 3.0
- Fase 2: Respons eller andre surrogat markører samt bivirkninger
 - RECIST eller WHO
- Fase 3: Overlevelse, bivirkninger og QoL

Klassisk fase I design

- Dosis-eskalation
- 3-6 patienter/dosis niveau
- MTD, DLT
- Anbefalede dosis

Toksicitet som surrogat markør

Definitioner

- LD₁₀: 10% af letal dosis i forsøgsdyr,
Udtrykt som mg/m²
- DLT: Dosis limiterende toksicitet
eksempel: Toksicitet i 1/3 → inkl. 3 pt. til
Ingen toksicitet → dosis-eskalation
Mere toksicitet → stop dosis-eskalation
- Tox. hos > 1/3 → stop dosis-eskalation
- MTD: Maksimale tolerable dosis (tox < 1/3)

Fase I - patienter

- Raske frivillige (ikke cytostatika)
 - højrisikogruppe ved chemoprevention
- Cancer patienter uden mulighed for standard behandling
- Forventet restlevetid > 12 uger
- Forskellige tumor typer
- PS 0, 1 og evt. 2

Begrænsninger ved fase 1

- Mange patienter får "homeøpatiske doser" under det biologisk aktive niveau
- Få patienter har klinisk gavn af behandlingen (*ca. 5-10% objektiv respons i bedste fald, men op til 50% oplyser stabilisering/symptomlindring*)
- Tidskrævende forsøg (observere kohorter før dosiseskalering)
- Problemer med interpatient-variabilitet
- Toksicitet som surrogat markør kan ikke benyttes ved atoksiske behandlinger

Fase II - terapeutiske pilot forsøg

- Tidlige fase II: antitumor effekt
toksicitet
farmakokinetik
- Sene fase II: bekræfte tidlige (flere pt.)
farmakokinetik
andre populationer

Fase II - patienter, tumor type

- Baseret på stoffet: virkningsmekanisme
- Fase II aktivitet (tidlige fase II)
- Præklinisk antitumor aktivitet
- Ethiske overvejelser (alder, forventet restlevetid, PS, risiko, muligheder for follow-up)

Fase II - endpoints

- Response frekvens som surrogat, ikke nødvendigvis relateret til symptomatologi
- Tids-interval bedst: tid til progression
median overlevelse og overall survival
- Sikkerhed, toksicitet
- Quality of life, symptom lindring?
- Obs: ingen sammenligning med andre forøg
- Fase II resultater er altid bedre end fase III

Standard fase II

- For:
 - entydige, hurtige, billige, veldefinerede mål/surrogat markører
- Imod:
 - selektions bias for endepunkter (respons, progressions-fri overlevelse og overlevelse)

Randomiserte fase II

- To eller flere parallelle fase II forsøg
- Samme patient populationer
- Ingen sammenligning (for få patienter)
- Ingen standard arm, kun forsøgs arme
- Indikator for hvilken arm der skal forfølges i fase III

Randomiserede fase II

- For:
 - bedre estimerer for respons, varighed og DFS
 - nogen beskyttelse fra selektionsbias, bedre statistik til at vurdere toksicitet
- Imod:
 - dårlig power, langvarig, dyrere
 - ikke velaccepteret endepunkt
 - kan ikke erstatte fase III

Husk: phase II for learning - phase III for confirming

Sheiner LB, Clin Pharmacol Ther 1997

RCT

- Standardbehandling vs standardbehandling + X dosis A evt. standard + X dosis B
- Dette for kan med ca. 45 pt. I hver arm finde 33% forbedret sygdomsfri overlevelse med en power på 75%
- Vejledende for go/no go til fase III
- Eksempel: Avastin ved NSCLC og MCRC (Genentech/Roche)

Fase III - formål

- Implementering af nye behandlinger/stoffer i etablerede behandlingsregimer
- Overlevelses gevinst
- Populations baseret sikkerhed
- Quality of life
- Sammenligning med standard arm
- Randomisering foretrækkes

Fase III - statistik (1)

- Overlevelses gevinst:
Sammenligning med placebo (best supportive care eller placebo medicin versus biological non-toxic agent) eller sammenligning med standard behandling
- Jo flere arme, jo flere patienter
- Beregning af patient antal?
(spørg statistiker)

Fase III - statistik (2)

- Store kohorter nødvendige for at demonstrere små forskelle
- Stratificering: prognostiske faktorer, institution, tidligere behandling m.m. for at eliminere bias
- Blinding ved non-toksiske biologiske stoffer

Fase III - endpoints

- Overlevelse: overall survival - total, aldersrelateret, sygdoms-fri overlevelse (TTP), 5-års overlevelse, median overlevelse, median sygdoms-fri overlevelse
- Bivirkninger: hæmatologisk, non-hæmatologisk
- Respons frekvens: total, CR, PR, PD
- Quality of life

Opdage mulige falsk negative

- 3 forsøg der viser 5% forskel i overlevelse (baseline på 50% 5 års overlevelse)

Sample size	Absolute differences	95% CI	P-value
200	5%	(-9%, 17%)	0.46
2000	5%	(1%, 9%)	0.02
20000	5%	4%, 6%)	<0.0001

Vurder både estimer og p-værdier

Publikation

- Kongrespræsentationer
- Videnskabelige tidsskrifter
- Presseomtale
- Internet
- Børsmeddelelser
 - men hvornår kan vi så bruge det?

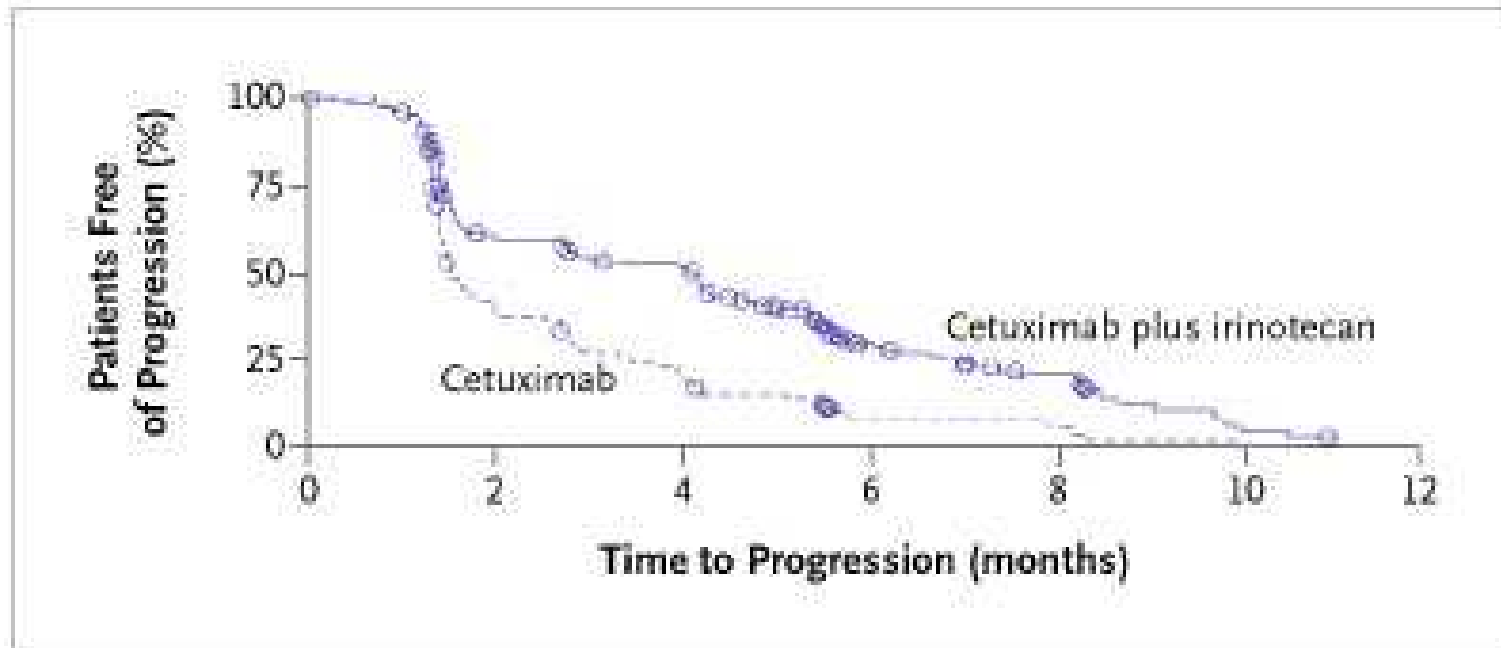
Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer

David Cunningham, M.D., Yves Humblet, M.D., Ph.D., Salvatore Siena, M.D., David Khayat, M.D., Ph.D., Harry Bleiberg, M.D., Ph.D., Armando Santoro, M.D., Danny Bets, M.Sc., Matthias Mueser, M.D., Andreas Harstrick, M.D., Chris Verslype, M.D., Ph.D., Ian Chau, M.B., B.S. and Eric Van Cutsem, M.D., Ph.D.

N Engl J Med
Volume 351;4:337-345
July 22, 2004

UL/020507





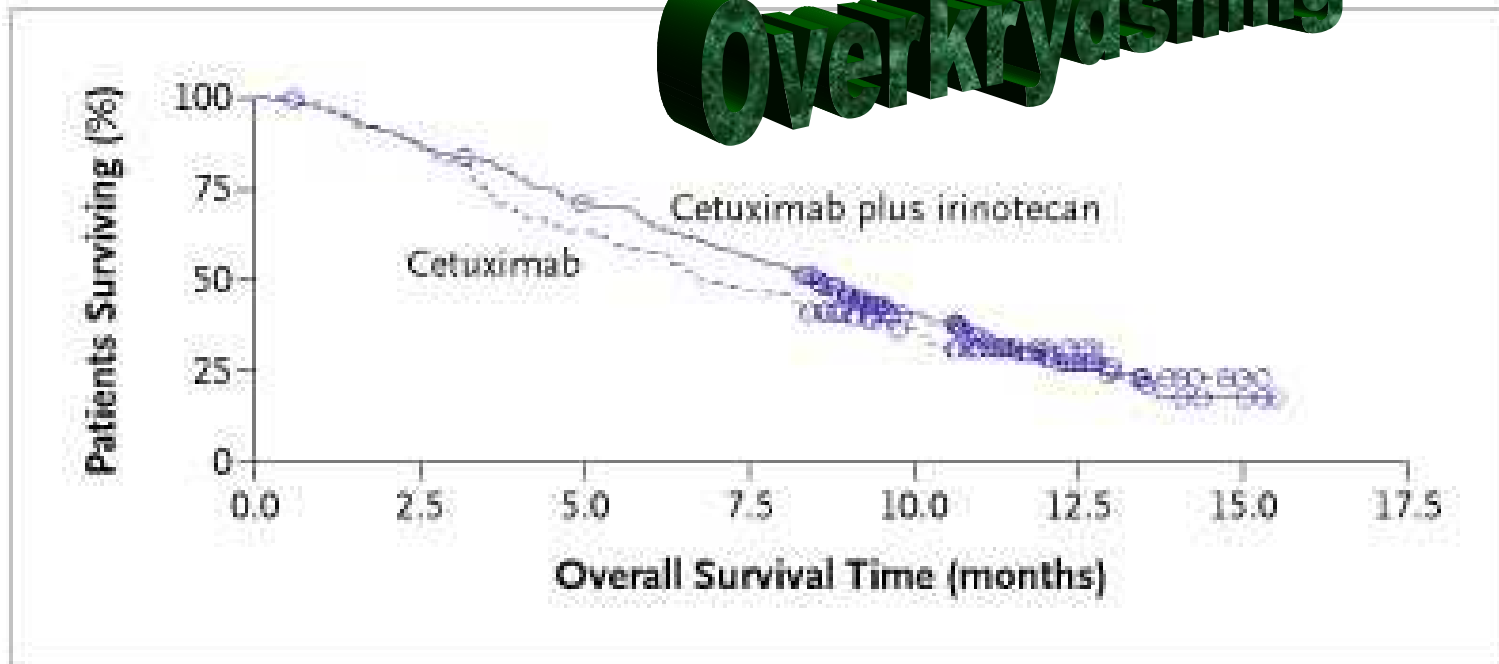
Cunningham, D. et al. N Engl J Med 2004;351:337-345

UL/020507



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Overkrystning



Cunningham, D. et al. N Engl J Med 2004;351:337-345

UL/020507

Hvad skete der så?

- Godkendt af FDA på disse data
- Godkendt af EMEA, og herefter markedsført i Danmark
- Patienter sendes til udlandet (staten betaler)
- Behandlingen tilbydes i eksperimentelt afsnit
- men er ikke eksperimentel (veldokumenteret)
- Hurtig medicinsk teknologivurdering
- Forespørgsel til kræftstyregruppen: AFSLAG!
- tilbydes fortsat i eksperimentelt afsnit

CETUXIMAB (ERBITUX) I KOMBINATIONSBEHANDLING TIL PATIENTER MED METASTATISK TARMKRÆFT

- cetuximab gives i kombination med irinocetan, også hvor et andet irinotecanbaseret behandlingsregime har svigtet
- den relevante patientgruppe udgør ca. 150 patienter
- et fase II studie ligger til grund for cetuximabs markedsføringstilladelse
- behandlingseffekten er komplet eller partiel respons på 22,9% vs. 10,8%
- der er ikke påvist signifikant længere overlevelse
- bivirkninger kan forekomme i form af akne-lignende udslæt og åndenød
- ved decentral behandling kan patienten blive på eget sygehus
- patienten skal til ugentlige ambulante behandlinger i hele behandlingsforløbet
- behandlingen kan medføre kapacitetsmæssige udfordringer for de behandlende sygehuse
- øget ventetid på kræftbehandling generelt
- de samlede årlige udgifter er ca. 263.000 kr. pr. patient
- med 150 patienter vil samlede årlige udgifter blive knap 40 mio. kr.
- omkostninger pr. vundet leveår kan ikke estimeres.

Eksperimentel kræftbehandling

-enhederne og regelsæt

Definition af eksperimentel kræftbehandling

1. Behandlingen udokumenteret og uvidenskabelig: patienten er ikke med i et eksperiment
2. Behandlingen er udokumenteret, men videnskabelig: patienten deltager i et eksperiment – fase 1 eller fase 2 forsøg

Second opinion

- Fra 1. januar 2003 trådte nye regler i kraft, som gør det muligt at henvise patienter til eksperimentel behandling i udlandet eller på private sygehuse herhjemme.
- Ved eksperimentel behandling forstås her en uprøvet eller utilstrækkeligt dokumenteret behandling, der ikke gives i et protokolleret forsknings- eller forsøgsmæssigt regi, og som iværksættes i relation til en bestemt patient for at yde patienten den bedst mulige behandling i den konkrete situation.
- Der kan eksempelvis være tale om en "sidste udvej".

Second opinion

- Formålet med de nye regler er at give sygehusafdelingerne en formaliseret adgang til at sikre, at alle kurative og livsforlængende behandlingsmuligheder er overvejet i relation til patienter med livstruende sygdomme.
- Sundhedsstyrelsen har nedsat et panel, som rådgiver sygehusafdelingerne i spørgsmål om eksperimentel behandling mv.

Eksempler på eksperimentelle behandlinger

- Ukontrollerede: støttes ikke af SST
 - regional kemoterapi (Hammelburg)
 - dendritcelle vaccination (Duderstadt)
- Kontrollerede: støttes af SST
 - regional kemoterapi (Zurich, Oxford)
 - dendritcelle vaccination (Berlin)
- I Danmark foregår begge typer behandling nu under kontrollerede forhold som led i videnskabelige forsøg

NKU – nationalt koordineringsudvalg for eksperimentel kræftbehandling

- Etablering af eksperimentelle afsnit på de 6 onkologiske centre – fra januar 2005
- Varetage eksperimentelle behandlinger, så patienterne ikke behøver rejse til udlandet
- Udvalget definerer hvilke områder der skal varetages
- Finansieres initialt centralt (ikke H:S/amter)
- men fra 2007 fra regionerne??

Kræftsygdomme hvor kemoterapi er standard:

- For 10 år siden:
 - småcellet lungecancer, brystkræft, ovariecancer, cervixcancer, testiscancer

Er der nogen kræftform hvor man kan tillade sig ikke at forsøge/tilbyde noget som helst?

m.m.

Samlede mål



- Men vi skal ikke bare løse problemerne blindt, således at nye behandlinger ikke tilbydes generelt.
- Vi skal ikke være en undskyldning for at skyde kostbare beslutninger til hjørnespark
- Vi skal selv bestemme hvilke behandlinger der skal tilbydes via den centrale koordinering – NKU
- Markedsførte lægemidler kan kun tilbydes kortvarigt indtil amterne/regionerne kan følge med (3 mdr.)

Sammenfatning:

hvad er der kommet ud af §26 ?

- Presse systemet
- Påpege områder med manglende tilbud
- Accelerere processen med at få nye behandlinger til Danmark
- Udbygge samarbejdet med udenlandske afdelinger
- Etablering af Enheder for Eksperimentel Kræftbehandling
- National koordinering i samarbejde med second opinion udvalg
- Fordele opgaver - udviklingsområder
- Behandling af sjældne kræftsygdomme
- Indføre nye behandlingstilbud i fase I og tidlige fase II forsøg

Hvad bliver det næste

- **Pressemeddelelse:**

København den 14. februar 2007 – Nexavar forbedrer overlevelsen for patienter med primær levercancer versus placebo. Det viser foreløbige resultater fra et fase III studie. Alle patienter i studiet overgår derfor til behandling med Nexavar. Nexavar er godkendt til behandling af nyrekræft i 50 lande og fik i april sidste år status som særbehandling af levercancer i Europa og USA.

- Data præsenteret ved ASCO 2006 (juni)
 - hvis data synes at holde skal det gennem systemet (FDA, EMEA, MTV)
- Indtil godkendelse og grønt lys vil de eksperimentelle afsnit formentlig kunne tilbyde behandlingen.

Hvad er ellers på vej?

- Kombinationer af følgende:
 - targeteret behandling-kemoterapi
 - targeteret behandling-stråleterapi
 - targeteret behandling-targeteret behandling
 - alle tre eller alle fire?
- Vi udfører lovende forsøg med erbitux-avastin og kemoterapi til hjernesvulster, og samme kombination afprøves i fase 3 ved CRC
- Men vi er nødt til at finde valide biomarkører, og når det er opnået vil individualiseret behandling gøre store lodtrækningsforsøg sværere at udføre

Science and technology



Pharmacology

A bigger pill to swallow

UL/020507

42