

Studier som pågår og hva skal til for å delta i disse

Årsmøte Lungekreftforeningen 27 april 2019

- Åslaug Helland, Overlege OUS, Professor UiO

Interessekonflikter

- Har holdt foredrag på flere møter arrangert av legemiddelindustrien
- Pfizer, Astra, Roche, Pierre-Fabre, BMS, MSD

Ikke-tilgjengelige lungekreftpreparater

Relevante EMA-godkjente medikamenter for lungekreft som av Beslutningsforum er besluttet ikke innført, kun delvis innført,

På bakgrunn av Legeforeningens etiske vurdering nylig så er det relevant å være klar over medikamenter som er aktuelle, men ikke offentlig tilgjengelige.

Dabrafenib/trametinib: Kombinasjonen er EMA-godkjent for BRAF-mutert lungekreft uavhengig av behandlingslinje. Beslutningsforum har besluttet at dette ikke skal innføres i det norske helsevesen til pasienter med sykdomsprogresjon etter cellegift og har ikke vurdert om det skal innføres i førstelinje.

Osimertinib: Medikamentet er EMA-godkjent for EGFR-mutert lungekreft både i førstelinje, og ved progresjon på tidligere EGFR-hemmer med cellegift. Beslutningsforum har besluttet at dette ikke skal innføres i det norske helsevesen i andrelinje, og har ikke vurdert om det skal innføres i førstelinje.

Alektinib: Medikamentet er EMA-godkjent for ALK-translokert lungekreft i førstelinje eller etter progresjon på crizotinib. Beslutningsforum har besluttet at dette ikke skal innføres i det norske helsevesen i førstelinje, men har ikke vurdert om dette skal innføres for pasienter som tidligere er behandlet med crizotinib.

Crizotinib: Medikamentet er EMA-godkjent for ALK-translokert lungekreft både i førstelinje, og ved progresjon etter cellegift. Beslutningsforum har besluttet at dette ikke skal innføres i det norske helsevesen i førstelinje, men har besluttet at preparatet ikke skal innføres for pasienter som tidligere er behandlet med cellegift.

Nivolumab: Medikamentet er EMA-godkjent for lungekreft som har progrediert etter cellegift, uavhengig av PD-L1-nivå. Beslutningsforum har besluttet at dette ikke skal innføres i det norske helsevesen i andrelinje til pasienter med PD-L1-positivitet, men har besluttet at preparatet ikke skal innføres dersom PD-L1 status er negativ.

Atezolizumab: Medikamentet er EMA-godkjent for lungekreft som har progrediert etter cellegift, uavhengig av PD-L1-nivå. Beslutningsforum har besluttet at dette ikke skal innføres i det norske helsevesen i andrelinje til pasienter med PD-L1-positivitet, men har besluttet at preparatet ikke skal innføres dersom PD-L1 status er negativ.

Pembrolizumab: Medikamentet er EMA-godkjent for lungekreft av adenokarsinom-type som førstelinjes behandling i kombinasjon med cellegift. Beslutningsforum har besluttet at dette ikke skal innføres ved denne indikasjonen. Medikamentet er EMA-godkjent som monoterapi for lungekreft som har progrediert etter cellegift, uavhengig av PD-L1-nivå > 1%, og i førstelinje hos pasienter med PD-L1-nivå \geq 50%. Beslutningsforum har besluttet at preparatet kan innføres for disse indikasjonene.

Durvalumab: Medikamentet er EMA-godkjent som monoterapi til behandling av lokalavansert, inoperabel, ikke-småcellet lungekreft med PD-L1-positivitet i kombinasjon med platinabasert kjemoradiasjon. Beslutningsforum har ikke vurdert om dette kan innføres i det norske helsevesen.

Pågående kliniske studier

- Mange kliniske studier
- Ofte «streng» kriterier for å være med
 - Vevstype
 - Allmenntilstand
 - Blodprøver
 - Tidligere behandling
 - ++
- Viktig for å få gode resultater fra studiene

Mange studier i Norge

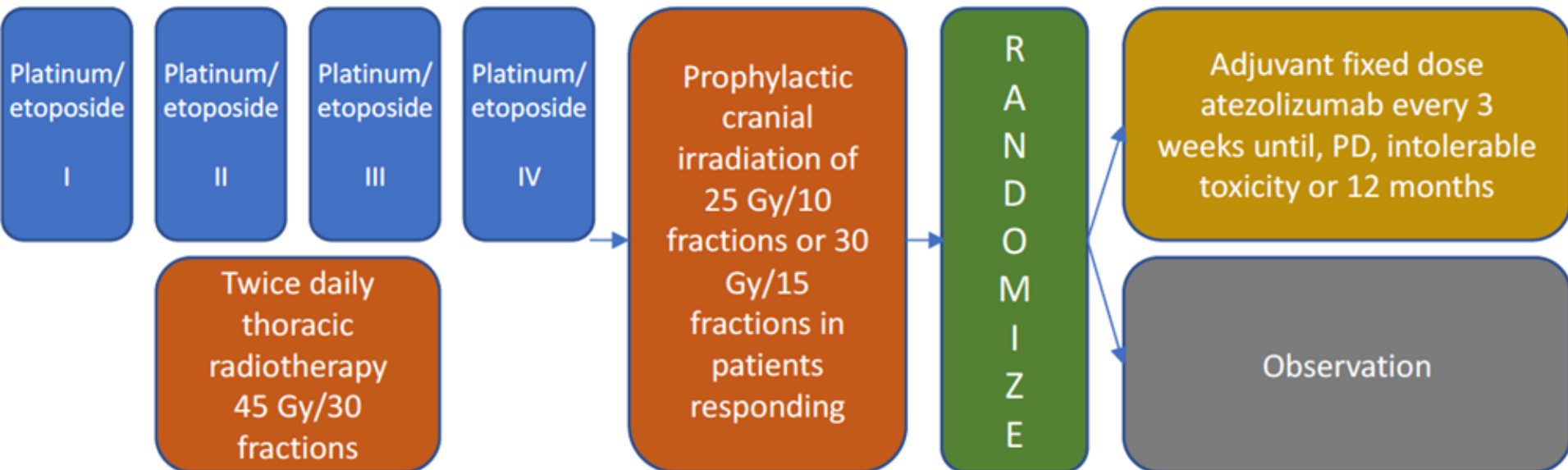
- Skal ligge på Helsenorge.no
- Vanskelig nettside (synes jeg)

Achilles-studien

- Småcellet lungekreft tidlig stadium
- Forskerinitiert studium
 - Nordisk
 - Støttet av Roche
- Immunterapi etter cellegift og strålebehandling

ACHILLES-studien, SCLC tidlig stadium

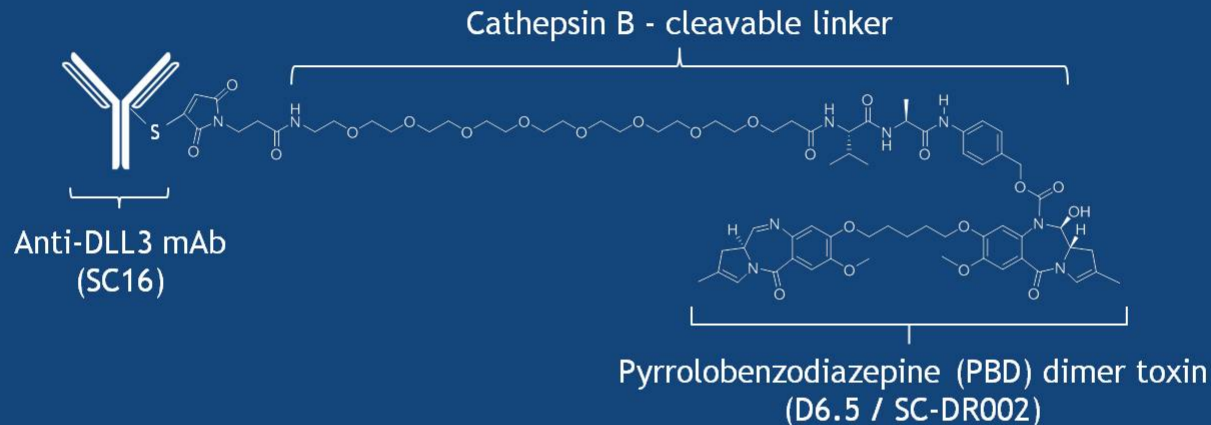
- Adjuvant PDL1-hemmer etter kjemoradiasjon av SCLC begrenset sykdom
- NLCG-studie



SCLC – utbredt stadium

- DLL3 ofte høyt uttrykt på SCLC-celler
- MERU: Vedlikeholdsbehandling etter kjemoradiasjon SCLC Utbredt sykdom
- Koplet et toksin til DLL3
- Nødvendig med rask henvisning etter avsluttet kjemoterapi
- Pågår i hele verden, ABBVIE studium

Rovalpituzumab tesirine (Rova-T™): An Antibody-Drug Conjugate (ADC) Targeting DLL3



- A Phase 1 study demonstrated an IRC objective response rate (ORR) of 16% in 56 Pts with recurrent (2L & 3L) SCLC¹
- Pts with highest DLL3 expression (n = 26) had an ORR of 31% and mOS of 5.8 Mo

IRC, independent review committee; mOS, median overall survival.

1. Rudin *et al.*, *Lancet Oncol* 2017

PRESENTED AT: **2018 ASCO**
ANNUAL MEETING

#ASCO18
Slides are the property of the author,
permission required for reuse.

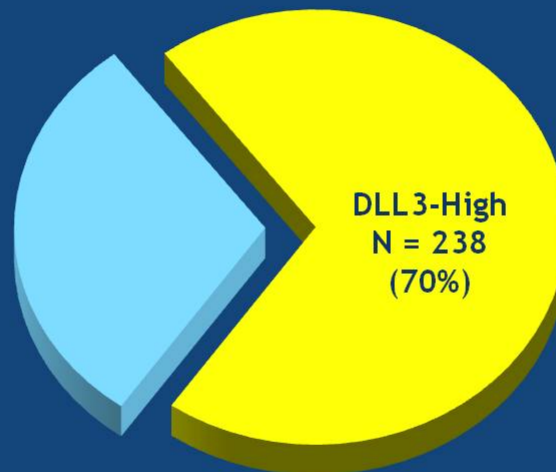
PRESENTED BY: David P. Carbone

Abstract # 8507

4

DLL3 Screening and Expression in 3L+ SCLC

- 339 eligible, DLL3-positive patients received ≥ 1 dose in TRINITY



Focus on DLL3-high (*i.e.* $\geq 75\%$ cells DLL3+):

- Pre-specified subgroup analysis
- Companion Dx assay cut-off

MERU - ROVA-T-studien SCLC utbredt

- SCLC
- Utbredt sykdom
- Oppstart behandling senest 9 uker etter siste kjemoterapikur
- ECOG 0-1
- Stabilt eller bedre etter kjemoterapien
- Hjernebestråling
- (rask henvisning)

ThoRaT-studien

- Forsker-initiert studie
- NSCLC – pasienter som skal ha palliativ strålebehandling mot thorax-felt
- Randomisering mellom strålebehandling alene og kombinert med tarceva
- Primært endepunkt: lokal kontroll

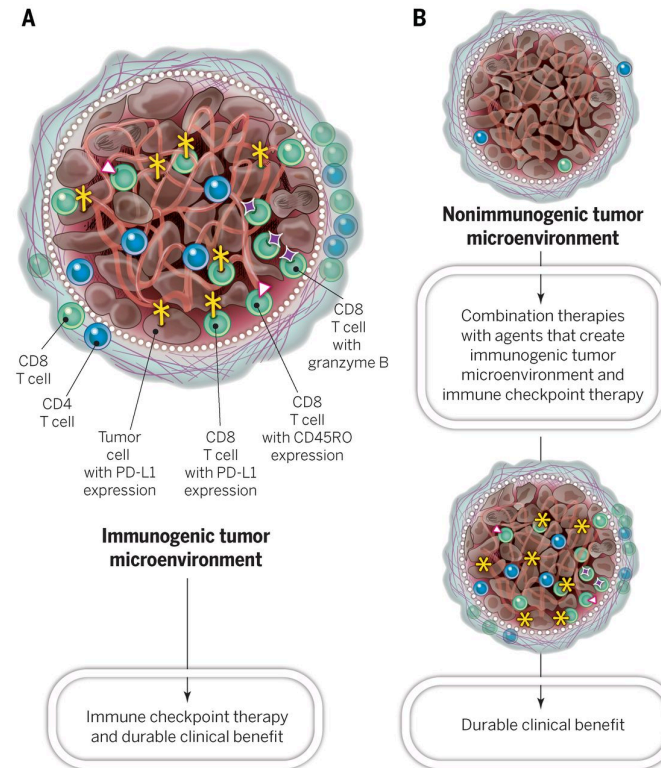
NARLAL

- Strålebehandlingsopplegg av stadium III lungekreftpasienter
- PET-boost
 - Høyere dose der det er høyt PET-opptak
 - Strålebehandling med navelbine
- Dansk initiativ
- Støttet av Pierre-Fabre

BGBC008

- Enkeltarmet studie
- AXL-hemmer kombinert med pembrolizumab
- Adenocarcinom
- 2. / 3. linje
- **Må ha fått immunterapi før!**
- ECOG 0-1

COMIT-studien



Padmanee Sharma, and James P. Allison *Science*
2015;348:56-61

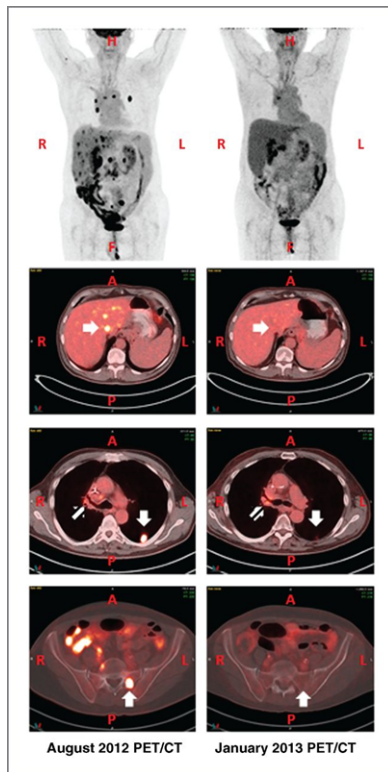
Published by AAAS



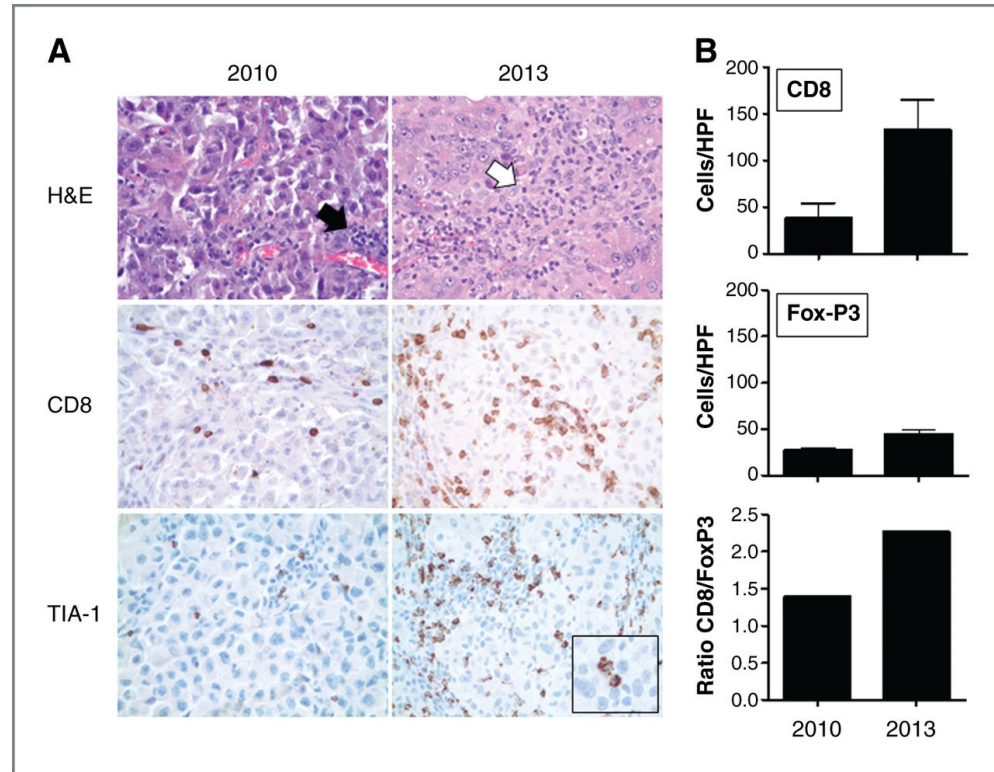
Strålebehandling

- Immunogen celledød
 - Tumor antigener ut i sirkulasjon
 - «*In vivo vaksinerings*»
- Abscopal affect
 - CD8+ T celler

Enhanced tumor-infiltrating lymphocytes in an abscopal lesion.



Encouse B. Golden et al. *Cancer Immunol Res* 2013;1:365-372



Klinisk studie – immunterapi + strålebehandling

- Pasienter med utbredt lungekreft (NSCLC)
- Immunterapi indisert i hht nasjonale retningslinjer
- Strålebehandling 6 Gy x 3 mot tumorvev
- Toksisitet primært endepunkt
- Forskerinitiert
- Støttet av Roche

Studiens målsetning & endepunkt

- Primært endepunkt:
 - Å evaluere toksisitet av kombinasjonsbehandlingen
- Sekundært endepunkt:
 - Å evaluere progresjonsfri overlevelse og overlevelse (Overall survival)
 - Å evaluere responsrate (ORR) varigheten av respons ved ulike responsevurderingsmetoder (radiologi)
- Eksplorative analyser:
 - Immunologisk respons, tumor evolusjon dynamikk i tumor mikromiljø
 - Å identifisere biomarkører for respons og for bivirkninger
 - Å evaluere imaging analyser (PET, MR ..)

FIOL-studien

- EGFR-førstelinjens behandling
- Osimertinib (tagrisso)
- Forsker initiert Nordisk studie

Tagrisso

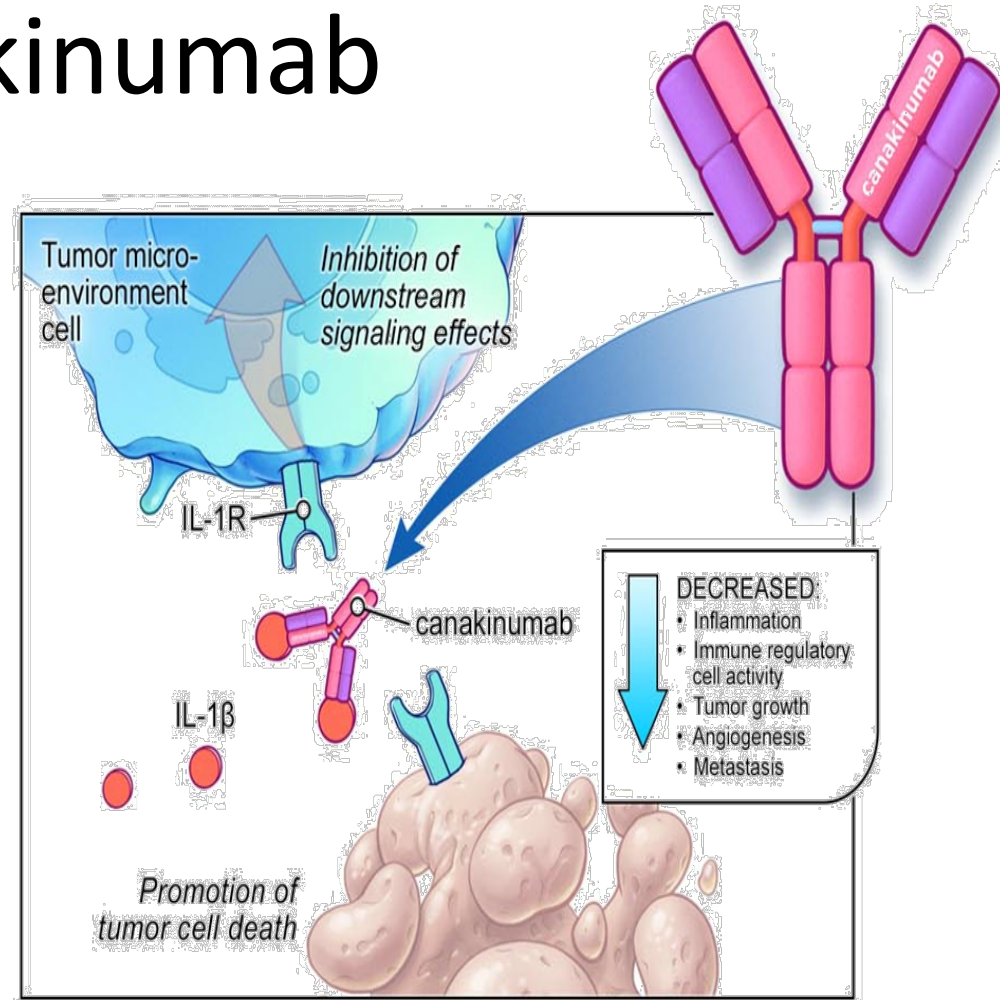
- EGFR-mutasjon i kreftcellene
- Førstelinjesbehandling
- 100 pasienter i Norden skal inkluderes
- Gode resultater fra store kliniske studier
- Godkjent medikament i naboland ++
- Forskning og biomarkøranalyser

2 studier med canakinumab

- Novartis
- Initiert etter en stor studie innen hjertesykdom

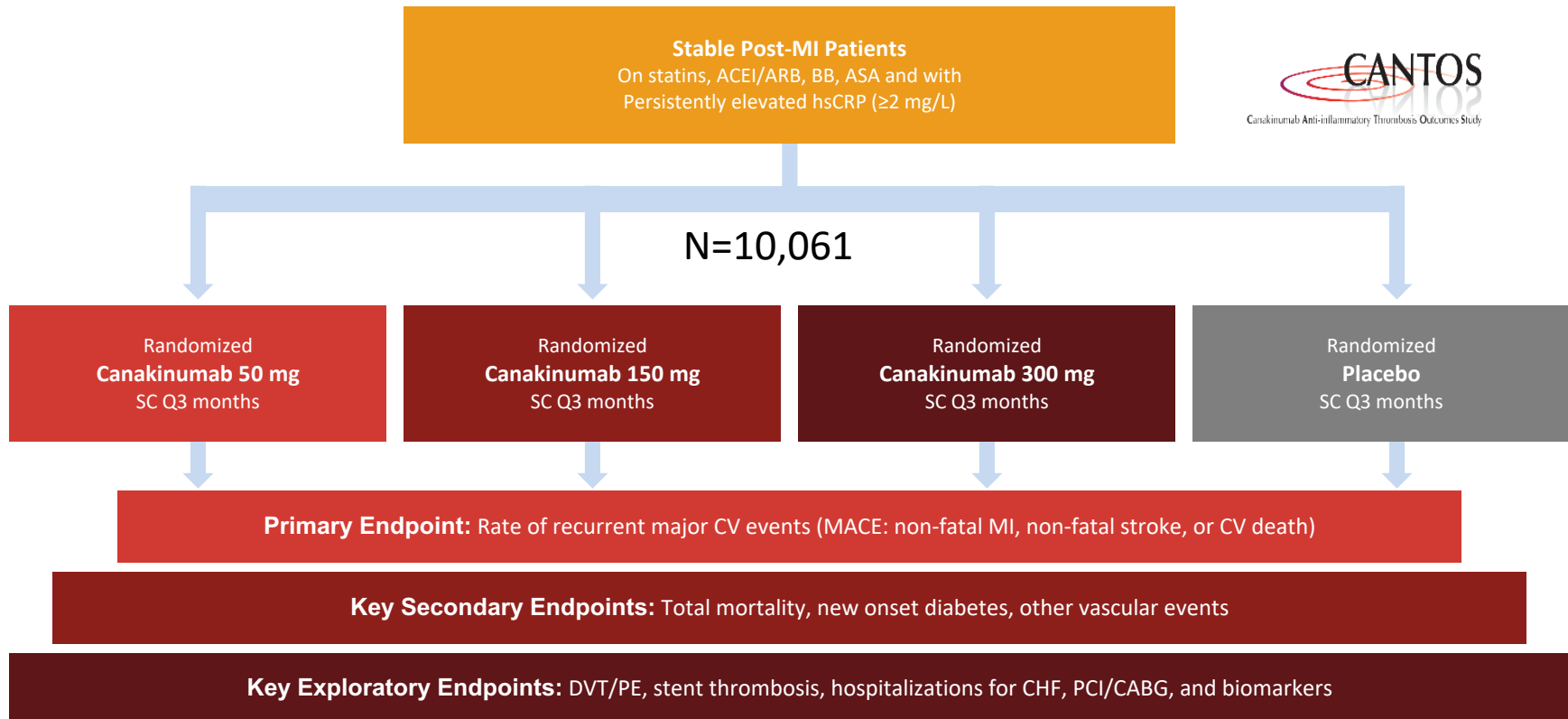
Canakinumab

- Canakinumab is a human monoclonal anti-human IL-1 β antibody of the immunoglobulin G1 (IgG1) type/kappa isotype.
- It binds with high affinity to IL-1 β , thereby neutralizing its inflammatory activity at the IL-1 receptor.
- Currently indicated for the treatment of IL-1 β driven inflammatory diseases (Cryopyrin-Associated Period Syndrome [CAPS], Muckle-Wells Syndrome).
- Long half-life (4-8 weeks) with CRP and IL-6 reduction for up to 3 months; need to follow patients for safety for 5 half lives after end of treatment for 130 days.



Canakinumab binds to human IL-1 β and neutralizes its activity by blocking its interaction with IL-1 receptors¹⁻³

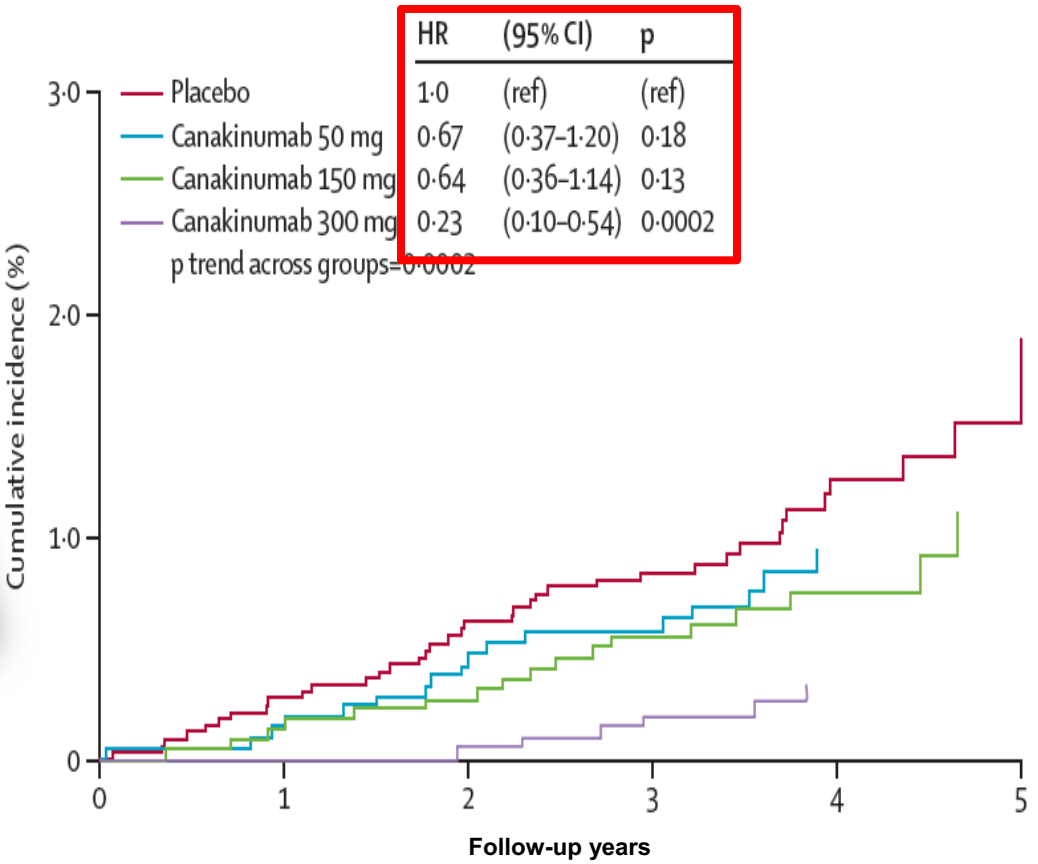
Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS)



A Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, event-driven trial of quarterly subcutaneous canakinumab in the prevention of recurrent CV events among stable post-MI patients with elevated hsCRP^{1,2}

Dose dependent risk reduction with canakinumab in lung cancer mortality incidence of 77% (300mg)

Cumulative incidence lung cancer mortality



Summary of CANTOS lung cancer results

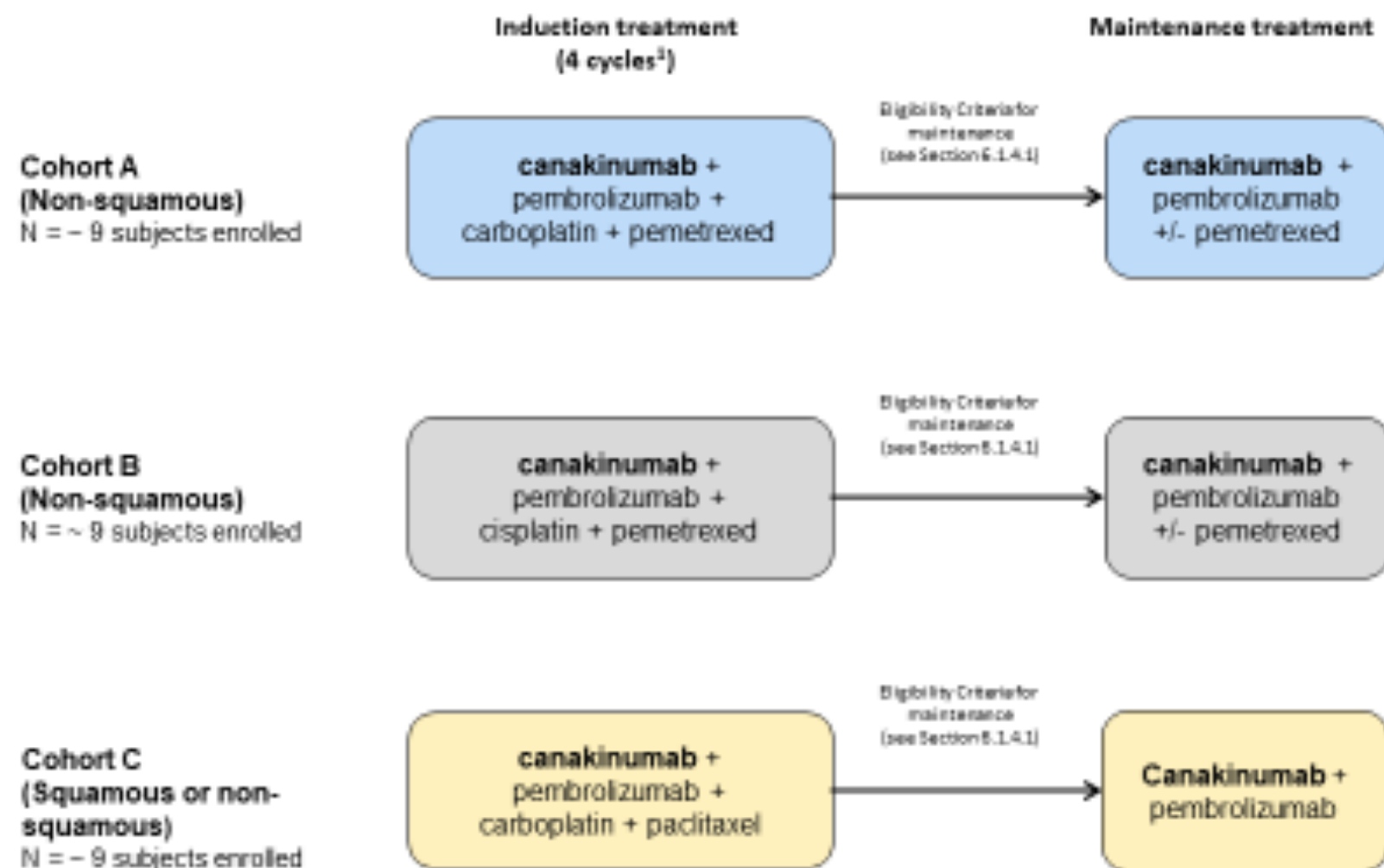
Clinical Outcome	Placebo (N=3344)	50mg (N=2170)	150mg (N=2284)	300mg (N=2263)	All doses (N=6717)	P-value for trend across doses
Canakinumab Dose (SC q 3 months)						
Any Cancer (all)						
Incident rate, (N)	1.88 (231)	1.85 (144)	1.69 (143)	1.72 (144)	1.75 (431)	0.31
Hazard ratio	1.00	0.99	0.90	0.91	0.93	
95 % CI	(referent)	0.80-1.22	0.73-1.11	0.74-1.12	0.79-1.09	
P	(referent)	0.91	0.31	0.38	0.38	
Any Cancer (fatal)						
Incidence rate, (N)	0.64 (81)	0.55 (44)	0.50 (44)	0.31 (27)	0.45 (115)	0.0007
Hazard ratio	1.00	0.86	0.78	0.49	0.71	
95% CI	(referent)	0.59-1.24	0.54-1.13	0.31-0.75	0.53-0.94	
P	(referent)	0.42	0.19	0.0009	0.016	
Lung Cancer (all)						
Incidence rate, (N)	0.49 (61)	0.35 (28)	0.30 (26)	0.16 (14)	0.27 (68)	<0.0001
Hazard ratio	1.00	0.74	0.61	0.33	0.55	
95% CI	(referent)	0.47-1.17	0.39-0.97	0.18-0.59	0.39-0.78	
P	(referent)	0.20	0.034	<0.0001	0.0007	
Lung Cancer (fatal)						
Incidence rate, (N)	0.30 (38)	0.20 (16)	0.19 (17)	0.07 (6)	0.15 (39)	0.0002
Hazard ratio	1.00	0.67	0.64	0.23	0.51	
95% CI	(referent)	0.37-1.20	0.36-1.14	0.10-0.54	0.33-0.80	
P	(referent)	0.18	0.13	0.0002	0.0026	

CANOPY-A

- Adjuvant canakinumab etter operasjon /
adjuvant kjemoterapi

CACZ885U2301 (1L) CANOPY-1

Part 1: Safety run-in, study design (N~27 subjects)



¹ 1 cycle = 3 weeks

ASTEROID-studien

- Tidlig stadium NSCLC
- Biopsert
- Stereotaktisk strålebehandling og deretter randomisering mellom durvalumab i ett år (hver 4 uke) eller observasjon
- Forskerinitiert studie (Sverige)
- Støttet av AstraZeneca

Stereotaksi +/- pembrolizumab

- Randomiserat studium
- Tidlige stadium NSCLC
- Inoperable
- Stereotaktisk strålebehandling +/- pembrolizumab (immunterapi) i ett år
- MSD-studie

ORCHARD

- Studium for pasienter som er behandlet med tagrisso i førstelinje og som deretter progredierer
- Starter ca sommer 2019
- AstraZeneca

Forøvrig

- TNM-I studium
 - Tromsø-initiert, biomarkørstudie
- Biomarkører ved immunterapi
 - Blodprøver biomarkører
- ALK-prosjekt
 - Biomarkører
- MR etter strålebehandling mot hjernemetastaser

Kliniske studier i Norge

- Gir pasienter tilgang til medisiner
- Støttet av legemiddelindustrien
- Støttet av Kreftforeningen, helseforetakene, forskningsrådet
- Kan spare sykehusene for noen utgifter (legemiddelutgifter, radiologi)

Hva kreves for å delta?

- Rimelig allmenntilstand
- Rimelige blodprøveverdier
- Ofte tettere oppfølging / flere kontakter med sykehuset
- Spesielle krav i de ulike studiene
 - Vevstype, tidligere behandlinger, andre sykdommer

Oppsummering

- Mange studier som pågår
- Alle – for spesielle undergrupper
- Skal være tilgjengelig informasjon på Helsenorge.no
- Ta kontakt med sykehus ved spørsmål



Takk for oppmerksomheten