

# Framtidens cancerstudier

Kombination av biomarkörer och innovativ design

Professor Henrik Grönberg

# Henrik Grönberg

- Professor i cancertepidemiologi på Karolinska Institutet
- Jobbat kliniskt i 30 år – nuvarande tjänst som sektionschef på Capio S:t Göran med ansvar för onkologi
- Forskat på prostatacancer i 25 år – leder forskargrupp med 30+ personer
- Initierat och drivit flera studier, bland annat STHLM3-studien med 60 000 deltagare

# Prostatacancer är Sveriges vanligast cancer

11 000 män drabbas av prostatacancer varje år

# Spridd och obotligt prostatacancer är vanligt

3 000 män drabbas av spridd och obotlig prostatacancer varje år

# Det finns flera mycket lovande läkemedel mot spridd och obotlig prostatacancer



## Utmaningen

1 Många lovande behandlingar

2 Extremt dyra – KSEK 25-50/månad

3 Endast 20-40% svarar på behandling

4 Många biverkningar

**1** Behandlingsprediktiva markörer

**2** Nya innovativa studiedesigner

**Lösningen**

# Behandlingsprediktiva biomarkörer

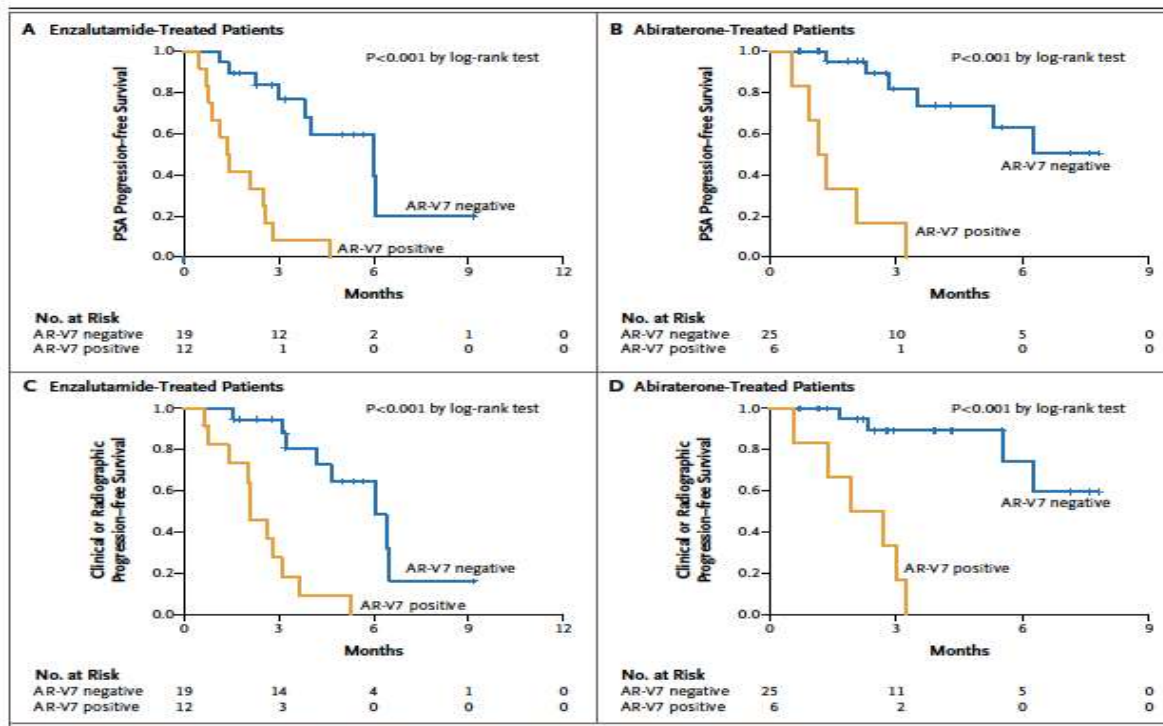
Varianter i Androgenreceptor

Mutationer i DNA reparationsgener

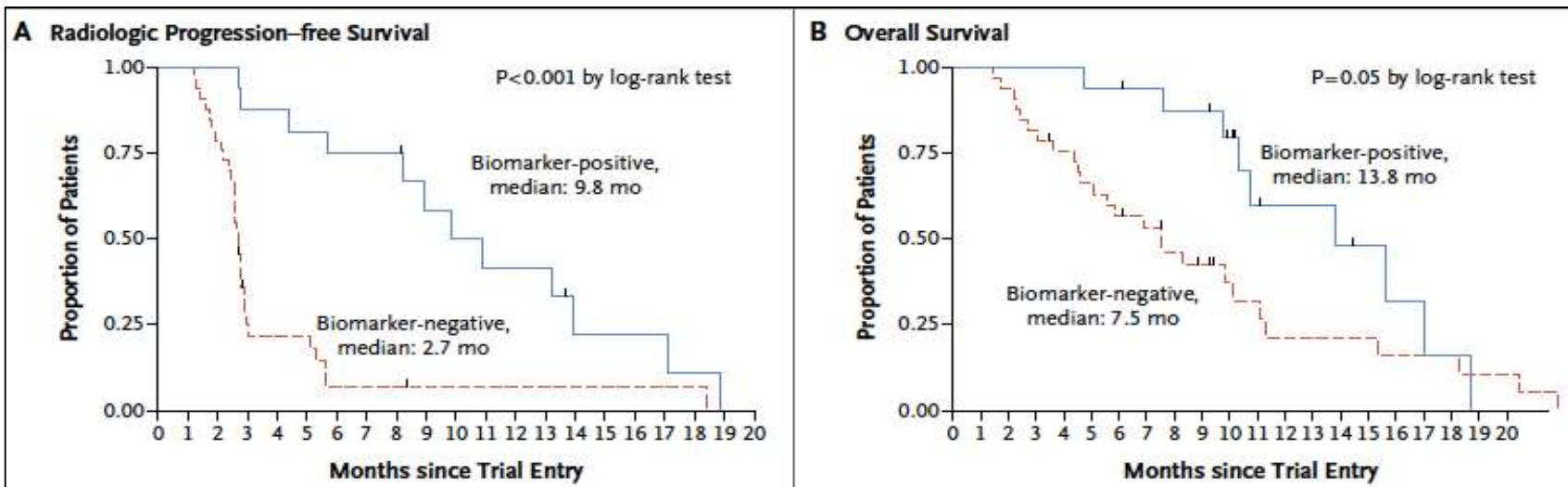
Mikrosatelit Instabilitet (MSI)



# Exempel: Variant i androgenreceptor



# Exempel: Mutationer i DNA reparationsgener



Källa: Mateo et al. NEJM 2015

**Välciterade studier**

-

**Varför inte impact?**

# Problem

Mätning av  
biomarkör

Vävnadsprov

- Svårt att få representativt urval

Studie-  
design

Vanlig två-  
gruppers RCT

- Dyra och långsamma
- Svårt att dimensionera rätt
- Driver tid mellan faser

# Problem

Mätning av  
biomarkör

**Plasmaprov**

- + Enkelt
- + Stabilt

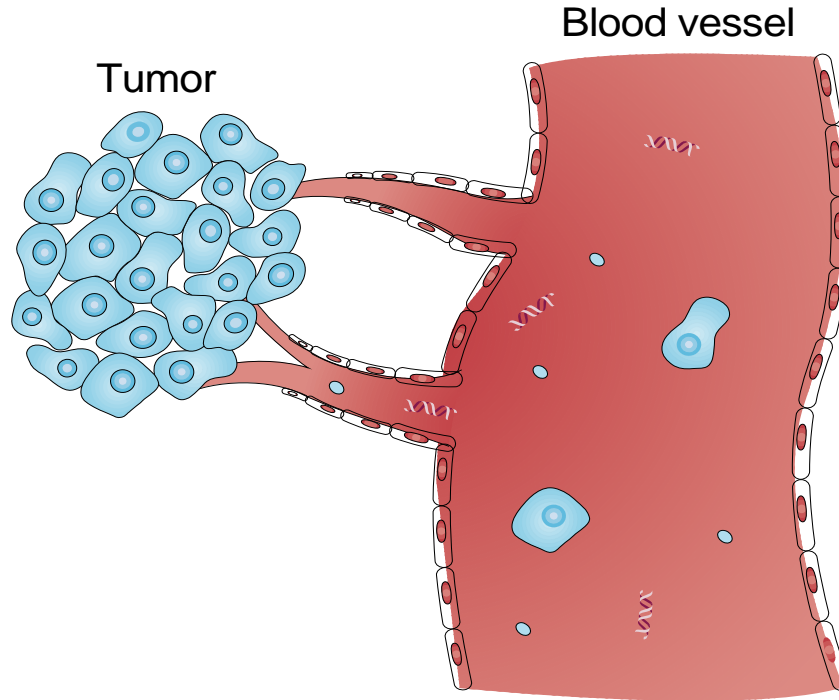
Studie-  
design

Vanlig två-  
gruppers RCT

- Dyra och långsamma
- Svårt att dimensionera rätt
- Driver tid mellan faser

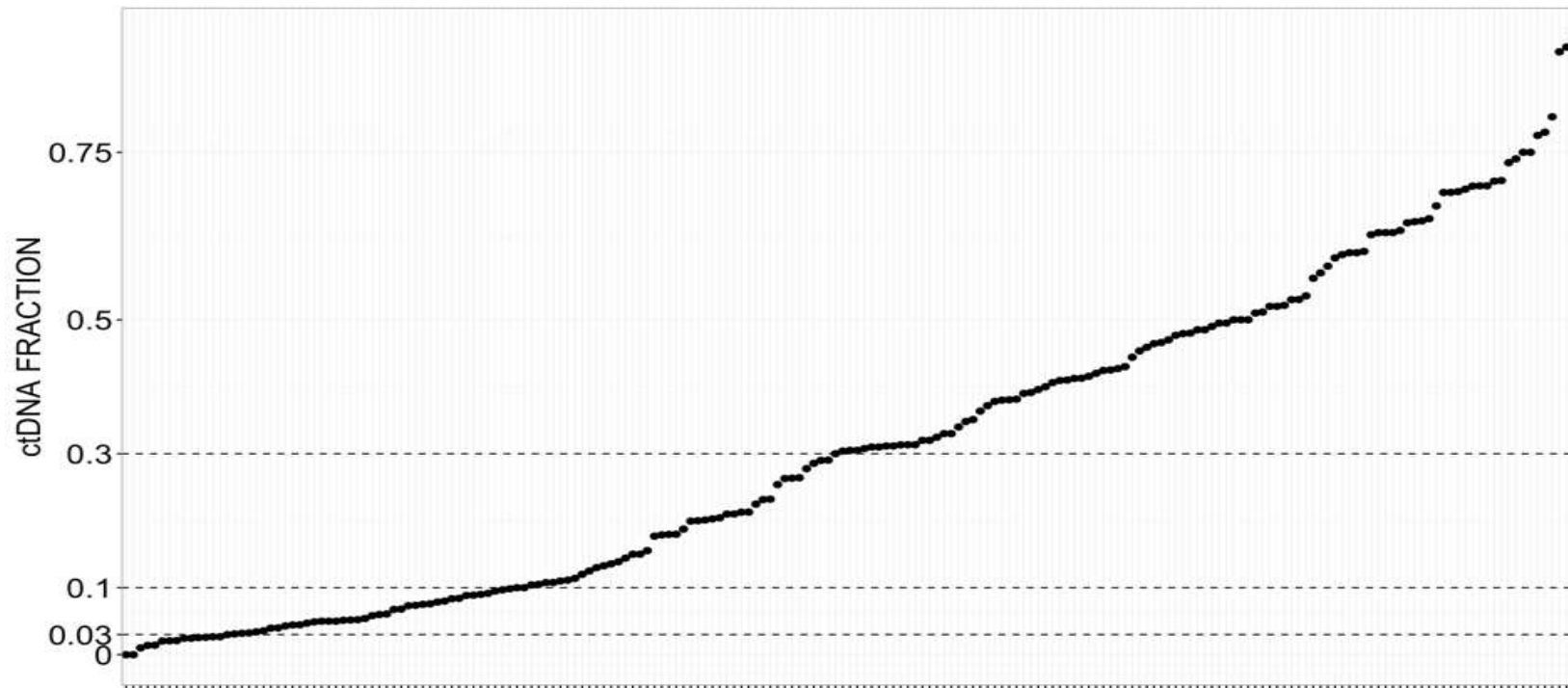
Enkelt blodprov  
10 ml EDTA

## Cirkulerande tumör-DNA



Utvecklat ctDNA panel för  
prostatacancer som mäter  
300 gener och kromo-  
somala förändringar

# ctDNA i plasma fungerar



# Problem

Mätning av  
biomarkör

Plasmaprov

+ Enkelt  
+ Stabilt

Studie-  
design

**Plattformsdesign** + Kostnadseffektivt  
+ Adaptivt



# Vad är en plattformsdesign?

- Flera behandlingsarmar – en kontrollgrupp
- Adaptiv – både behandlingsarmar och urval kan ändras över tid
- Ingen sluttid
- Stoppregler – behandlingsarmar kan avslutas, nya kan tillkomma
- Adaptiv randomisering

# Det finns många exempel på plattformsstudier

STAMPEDE	Prostatacancer: Adjuvant behandling
BATTLE	Lungcancer: Biomarkörsdriven utvärdering av behandling
NCI-MATCH	Cancer: Behandling baserat på gentiska förändringar
FOCUS4	Kolorektalcancer: Biomarkörsdriven utvärdering av behandling
I-SPY II	Bröstcancer: Biomarkörsdriven behandling

# Plattformsstudier kan ge hög impact

STAMPEDE

BATTLE

NCI-MATCH

FOCUS4

**I-SPY II**

Första läkemedlen graderade 2016

- Neratinib mot HER2+, HR- bröstcancer
- Veliparib i kombination med carboplatin mot trippelnegativ bröstcancer

Back-to-back publikationer i NEJM 2016

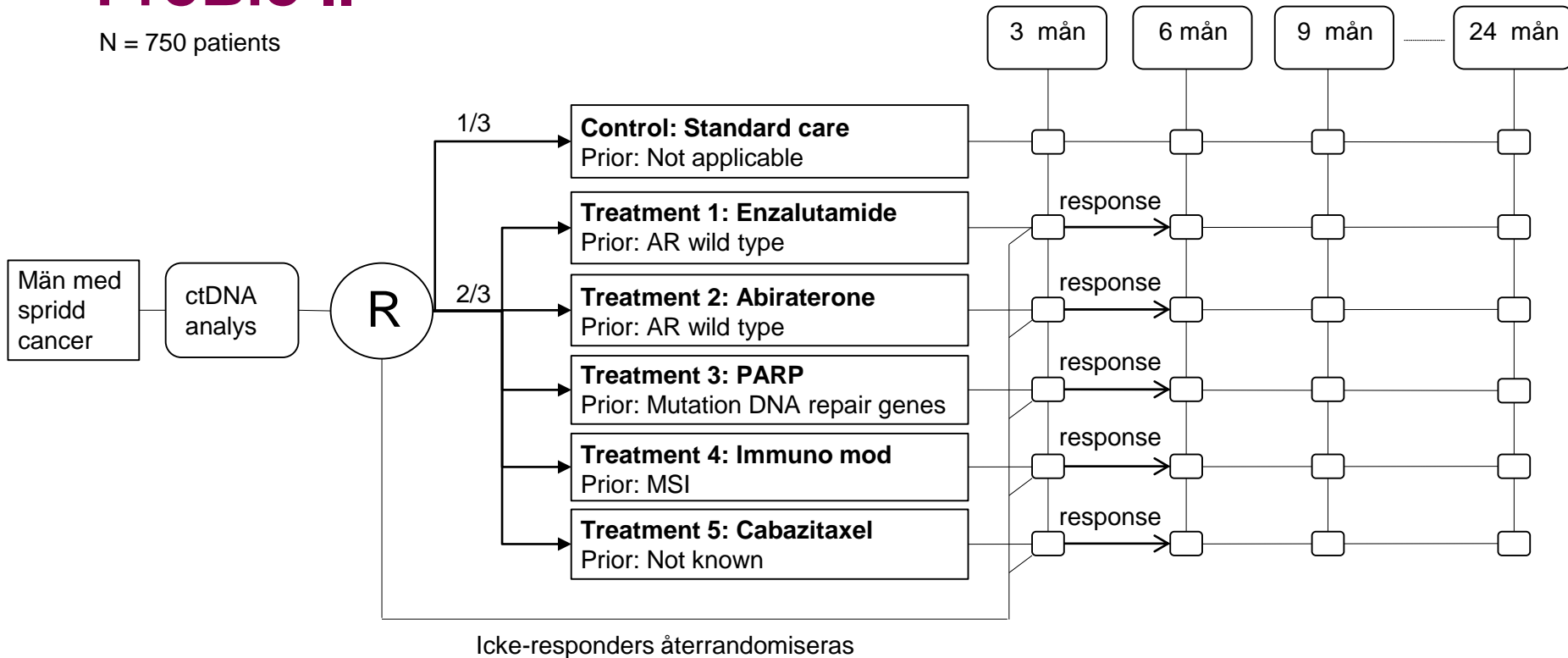
- Park et al. NEJM 2016
- Rugo et al. NEJM 2016
- En editorial och ett perspektiv i samma utgåva

# ProBio II använder behandlingsprediktiva biomarkörer i en plattformsstudie

- Hypotes**    Användning av ctDNA-profil hos män med spridd prostatacancer kan förbättra response från 30% till 50% genom användning av prior
- Syfte**        Identifiera och testa behandlingsprediktiva ctDNA profiler för nuvarande och existerande behandlingar av spridd prostatacancer
- Design**        Plattformsdesign

# ProBio II

N = 750 patients



# ProBio II är en nationell studie

Alla regioner är med

Piloter startar höst 2017

