

Cancerläkemedel – möjligheter och visioner

Mef Nilbert, MD, PhD



Dagens cancerpatient

- 4 av 10 utvecklar cancer, sjukdomen för många kronisk
- 3.9 milj Européer får cancer, 1.9 milj dör
- 5-års överlevnad 35-72%, 12 milj lever med eller efter cancer
- Målstyrda läkemedel och immunterapi bidrar till ökad överlevnad
- Varierande tillgång till läkemedel
- Varierande andel (<5%-40%) behandlade i studier

Prostatacancer

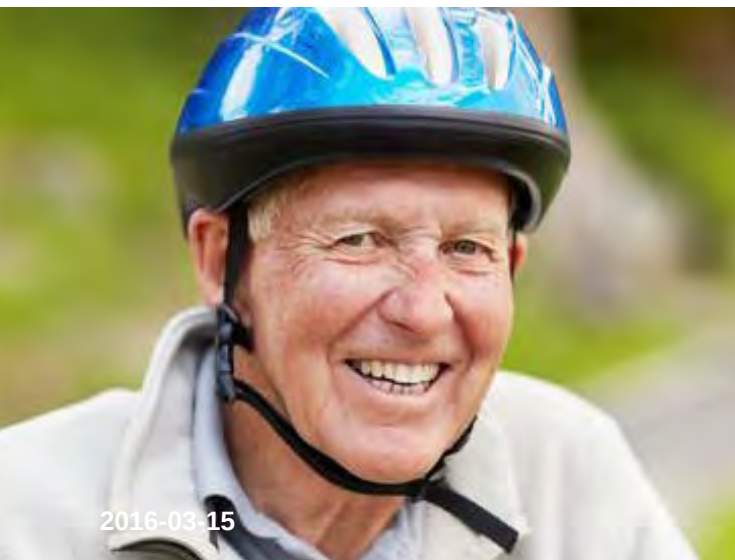
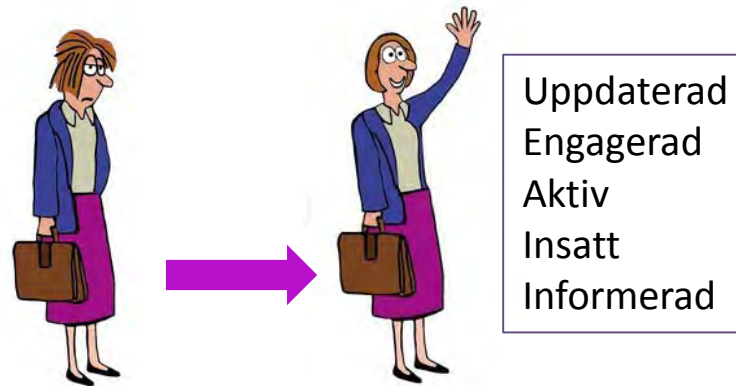
Country:	Docetax.	Cabazitax.	Ketoccon.	Abirrat.	Enzalut.	Lutecum-223
Austria						
Belgium						
Cyprus						
Denmark						
Finland						
France						
Germany						
Greece						
Holland						
Iceland						
Ireland						
Israel						
Italy						
Luxembourg						
Norway						
Portugal						
Spain						
Sweden						
Switzerland						
Turkey						
United Kingdom						
Albania						
Armenia						
Belarus						
Bosnia and Herzegovina						
Bulgaria						
Croatia						
Czech Republic						
Estonia						
Georgia						
Hungary						
Kazakhstan						
Kosovo, Republic of						
Kyrgyzstan						
Latvia						
Lithuania						
Macedonia						
Malta						
Montenegro						
Poland						
Romania						
Russian Federation						
Serbia						
Slovenia						
Slovakia						
Ukraine						
Uzbekistan						

Lungcancer

Country:	3rd+ Hormonal	Her2 +			
		Fulvestrant	Trastuzumab	Perituzumab	TDM-1
Austria					
Belgium					
Cyprus					
Denmark					
Finland					
France					
Germany					
Greece					
Holland					
Iceland					
Ireland					
Israel					
Italy					
Luxembourg					
Norway					
Portugal					
Spain					
Sweden					
Switzerland					
Turkey					
United Kingdom					
Albania					
Armenia					
Belarus					
Bosnia and Herzegovina					
Bulgaria					
Croatia					
Czech Republic					
Estonia					
Georgia					
Hungary					
Kazakhstan					
Kosovo, Republic of					
Kyrgyzstan					
Latvia					
Lithuania					
Macedonia					
Malta					
Montenegro					
Poland					
Romania					
Russian Federation					
Serbia					
Slovenia					
Slovakia					
Turkmenistan					
Ukraine					
Uzbekistan					

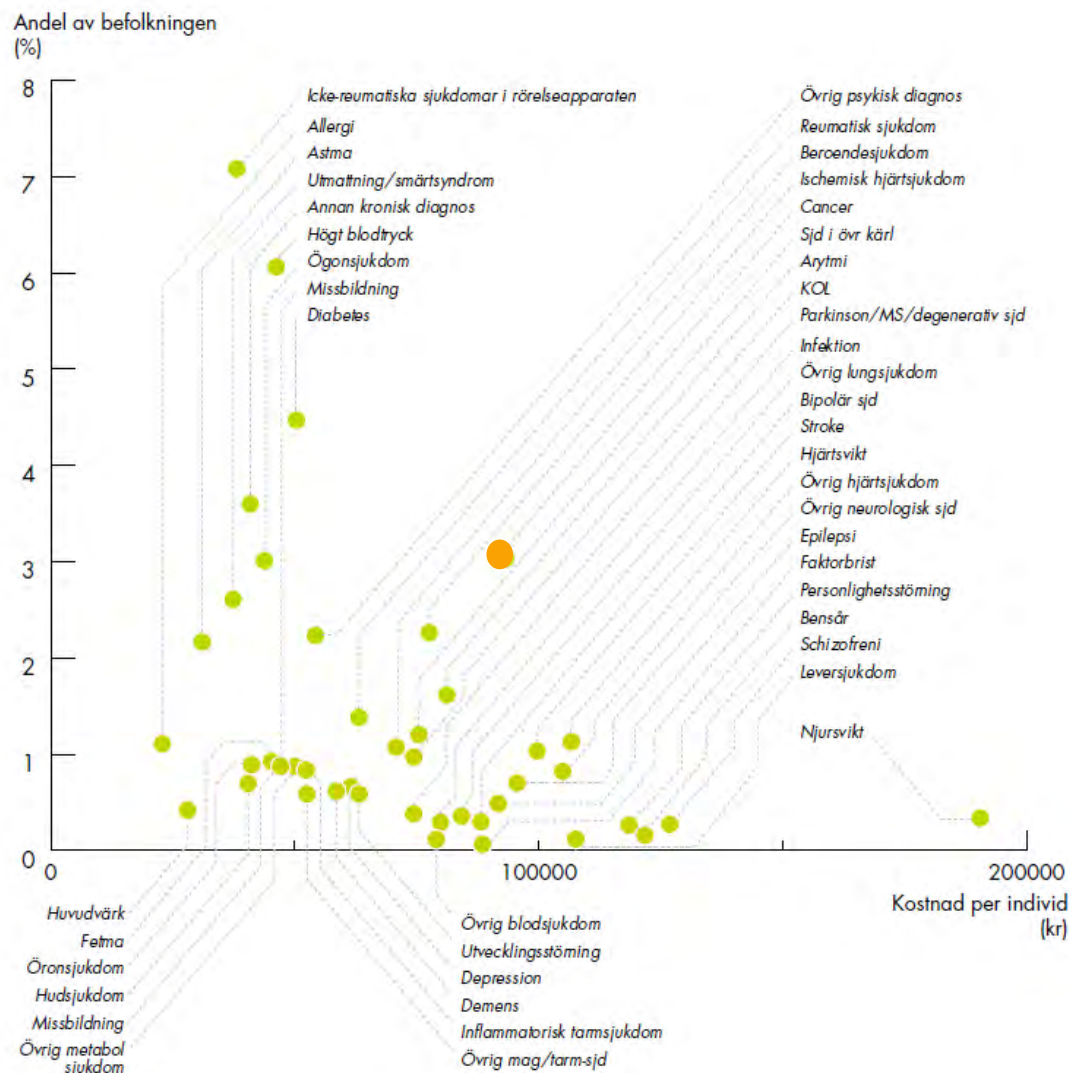
Morgondagens cancerpatient

- Cancer i världen ökar från 14 till 30 milj 2030, i Sverige 86% incidensökning till 2040
- Ökningen främst äldre och vanliga cancerformer
- Cancer hos äldre - begränsad evidens för behandlingseffekt, komorbiditet, tumörbiologi



Cancer – vanligt och dyrt

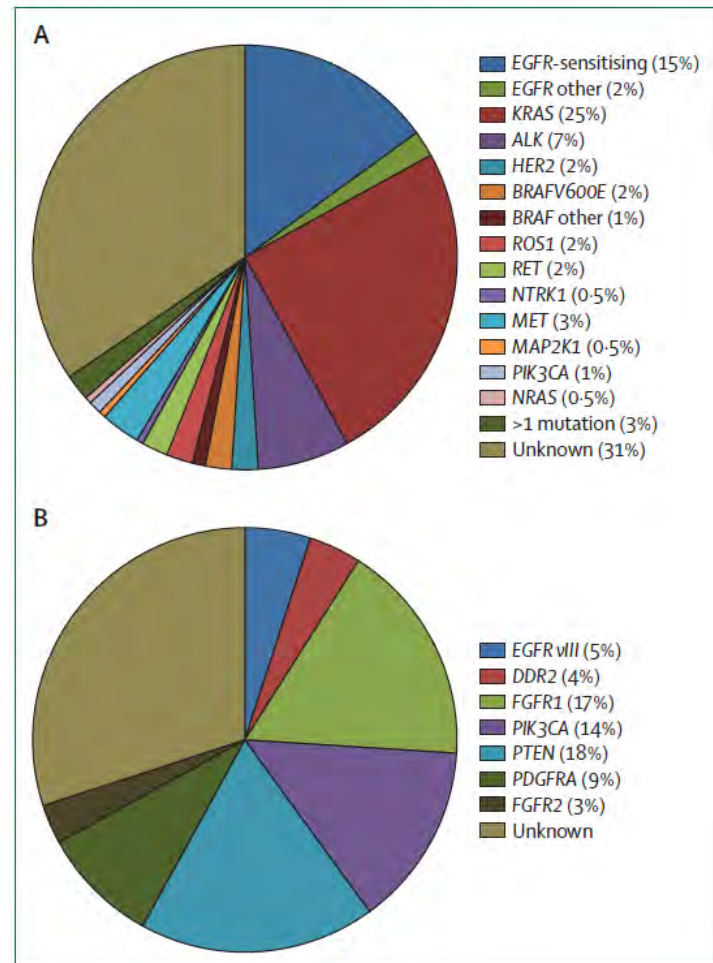
Kostnad (2009) 126 miljarder EUR (40% health care, 42% loss of income)



Förväntade förändringar

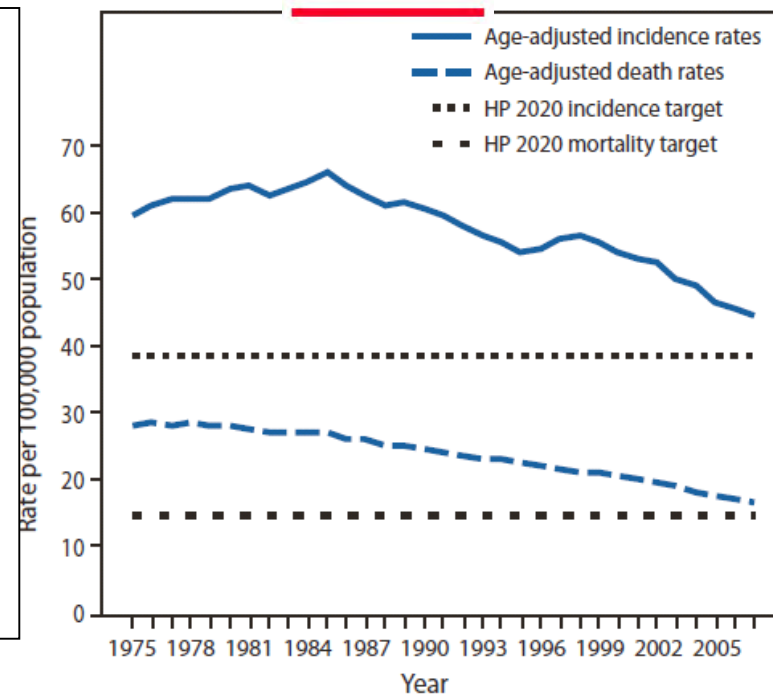
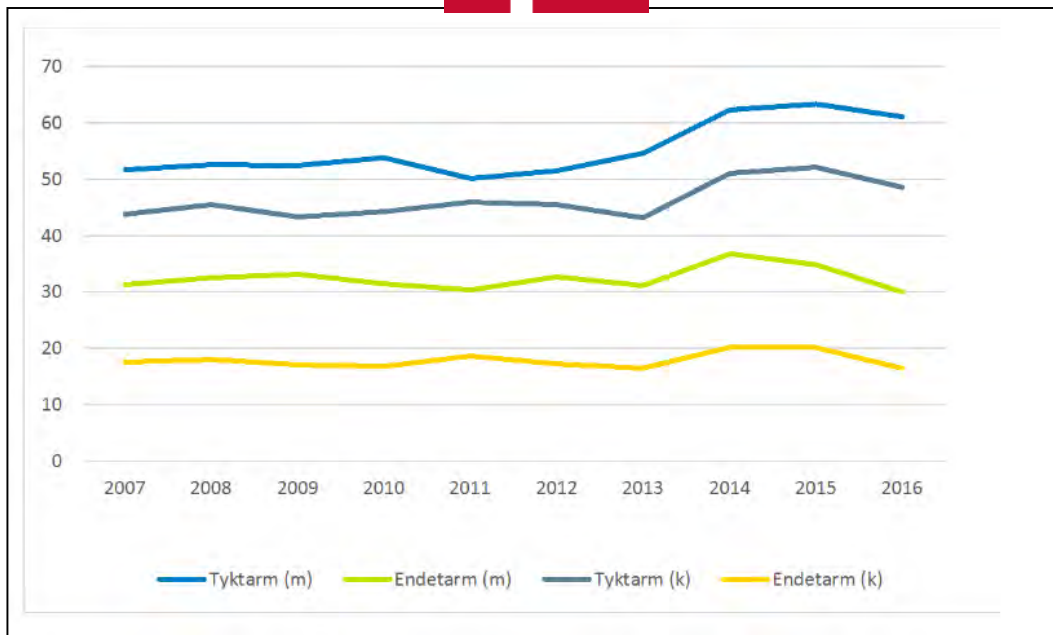
- Snabb utveckling av molekylära metoder, diagnostik, nya läkemedel - behöver implementeras och nå patienten
- Precision medicine – personalized medicine – små undergrupper kräver stora nätverk

Lungcancer – mutationsbaserad indelning (adenocarcinom resp skivepitelcancer)



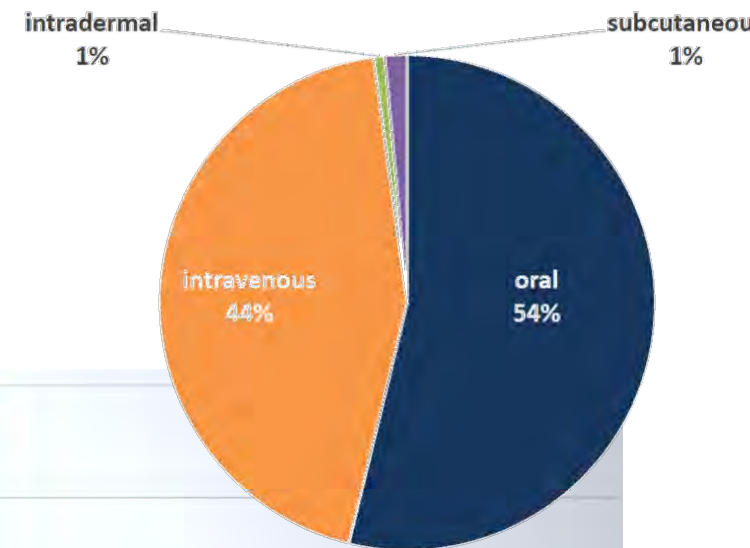
Förväntade förändringar

- 1 av 4 cancerfall beror på livsstil och kan förebyggande
- Screening har effekt
- Preventionsforskningen är svag
- Socioekonomiska skillnader ökar



Nya behandlingsmöjligheter

- 700 läkemedel i pipeline
- 10 nya läkemedel årligen
- 10 nya indikationer
- Ökande priser, >90% 100.000 USD per år
- 7/10 av de dyraste mot cancer



Profil snarare än diagnos bestämmer läkemedel

Exempel

- Immunterapi
- Mutations/fusions-profiler – RET, BRAF, KIT, ALK, ROS
- DNA-reparationsdefekter – BRCA, mismatch-repair

Agent	Company	Target	Indication	Status
Pembrolizumab	Merck & Co.	PD1	MSI-H (MMR-deficient) solid tumours	Approved
Larotrectinib	Loxo Oncology, Bayer	TRK	Solid tumours with NTRK fusions	NDA
Entrectinib	Ignity, Roche	TRK, ALK, ROS1	Solid tumours with NTRK fusions	Phase II
Merestinib	Eli Lilly	MET, TRK	Solid tumours with NTRK rearrangements	Phase II
Atezolizumab	Genentech/Roche	PDL1	Solid tumours with MSI-H, high mutation burden or alterations in DNA proofreading genes	Phase II
TPX-0005	TP Therapeutics	TRK, ALK, ROS1	Solid tumours with NTRK, ALK and ROS1 rearrangements	Phase I/II
LOXO-195	Loxo Oncology	TRK	Solid tumours with NTRK fusions, including those resistant to larotrectinib	Phase I/II
LOXO-292	Loxo Oncology	RET	Solid tumours with RET rearrangements	Phase I
RXDX-105	Ignity, Roche	RET	Solid tumours with RET fusions	Phase I
LY3300054	Eli Lilly	PDL1	Monotherapy in MSI-H solid tumours; various combination criteria	Phase I
PLX8394	Plexxikon/Daiichi Sankyo	Mutant BRAF and wild-type CRAF	Solid tumours with BRAF mutation	Phase I/IIa
PLX9486	Plexxikon	KIT	Solid tumours with KIT mutations	Phase I/II

Uppföljning av läkemedel efter införande



REGIONALA
CANCERCENTRUM
I SAMVERKAN

CANCERDIAGNOSER

VÅRA UPPDRAG

PATIENT OCH NÄRSTÅENDE

Cancerdiagnoser / Lunga och lungsäck

www.cancercentrum.se - samlar aktuell kunskap

- Läkemedelsrekommendationer i vårdprogram
- Regimbiblioteket
- Läkemedelsegister för utvalda läkemedel



Uppföljning av läkemedel efter införande



REGIONALA
CANCERCENTRUM
I SAMVERKAN

> Akut myeloidisk leukemi (AML)

Bröstcancer

> Bröstcancer

[Bevacizumab](#)

2016-11-07 (v 2)

[PDF](#)

översikt

[PDF](#)

administration

[XML](#)

xml

> Hjärntumörer

[Cyklofosfamid-Docetaxel-Doxorubicin \(TAC\)](#)

2016-10-06 (v 1)

[PDF](#)

översikt

[PDF](#)

administration

[XML](#)

xml

> Huvud- och halscancer

[Cyklofosfamid-Kapecitabin \(CX-lågdos\)](#)

2016-10-06 (v 1)

[PDF](#)

översikt

[PDF](#)

administration

[XML](#)

xml

> Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

[Cyklofosfamid-Metotrexat-Fluorouracil \(CMF\)](#)

2016-10-06 (v 1)

[PDF](#)

översikt

[PDF](#)

administration

[XML](#)

xml

> Lungcancer

[Cyklofosfamid-Metotrexat po](#)

2016-10-06 (v 1)

[PDF](#)

översikt

[PDF](#)

administration

[XML](#)

xml

> Lymfom

[Docetaxel-Epirubicin](#)

2016-10-06 (v 1)

[PDF](#)

översikt

[PDF](#)

administration

[XML](#)

xml

> Malignt melanom

[Docetaxel-Kapecitabin \(DC = kur 1-3 enligt FinXX\)](#)

2016-10-06 (v 1)

[PDF](#)

översikt

[PDF](#)

administration

[XML](#)

xml

> Matstrups- och magsäckscancer

[Docetaxel-Karboplatin](#)

2016-10-06 (v 1)

[PDF](#)

översikt

[PDF](#)

administration

[XML](#)

xml

> Myelom

[Docetaxel 100](#)

2016-10-06 (v 1)

[PDF](#)

översikt

[PDF](#)

administration

[XML](#)

xml

> Neuroendokrina tumörer

[Docetaxel 80](#)

2016-10-06 (v 1)

[PDF](#)

översikt

[PDF](#)

administration

[XML](#)

xml

> Peniscancer

[Doxorubicin liposomalt \(Caelyx\)](#)

2016-11-07 (v 1)

[PDF](#)

översikt

[PDF](#)

administration

[XML](#)

xml

> Testikelcancer och extragonadal könszellstumör

[EC 60 \(Cyklofosfamid-Epirubicin 60\)](#)

2016-10-06 (v 1)

[PDF](#)

översikt

[PDF](#)

administration

[XML](#)

xml

[EC 75 \(Cyklofosfamid-Epirubicin 75\)](#)

2016-10-06 (v 1)

[PDF](#)

översikt

[PDF](#)

administration

[XML](#)

xml

[EC 90 \(Cyklofosfamid-Epirubicin 90\)](#)

2016-10-06 (v 1)

[PDF](#)

översikt

[PDF](#)

administration

[XML](#)

xml

[Epirubicin-Kapecitabin-Cyklofosfamid \(CEX = kur 4-6 enligt FinXX\)](#)

2016-10-06 (v 1)

[PDF](#)

översikt

[PDF](#)

administration

[XML](#)

xml

[Epirubicin veckovis](#)

2016-10-06 (v 1)

[PDF](#)

översikt

[PDF](#)

administration

[XML](#)

xml

[Eribulin](#)

2016-10-06 (v 1)

[PDF](#)

översikt

[PDF](#)

administration

[XML](#)

xml

[FEC 100 \(Cyklofosfamid-Epirubicin 100-Fluorouracil\)](#)

2016-10-06 (v 1)

[PDF](#)

översikt

[PDF](#)

administration

[XML](#)

xml

[FEC 60 \(Cyklofosfamid-Epirubicin 60-Fluorouracil\)](#)

2016-10-06 (v 1)

[PDF](#)

översikt

[PDF](#)

administration

[XML](#)

xml

[FEC 75 \(Cyklofosfamid-Epirubicin 75-Fluorouracil\)](#)

2016-10-06 (v 1)

[PDF](#)

översikt

[PDF](#)

administration

[XML](#)

xml

[Gemcitabin-Kapecitabin](#)

2016-10-06 (v 1)

[PDF](#)

översikt

[PDF](#)

administration

[XML](#)

xml

[Gemcitabin-Karboplatin](#)

2016-11-07 (v 1)

[PDF](#)

översikt

[PDF](#)

administration

[XML](#)

xml

[Kapecitabin](#)

2016-10-06 (v 1)

[PDF](#)

översikt

[PDF](#)

administration

[XML](#)

xml

Uppföljning av läkemedel efter införande



REGIONALA
CANCERCENTRUM
I SAMVERKAN

Regionala register

- inrapporterande sjukhus och klinik
- diagnos
- performance status
- aktuellt läkemedel samt eventuell kombinationsbehandling
- behandlingsintention
- behandlingsperiod
- orsak till avslutad behandling.

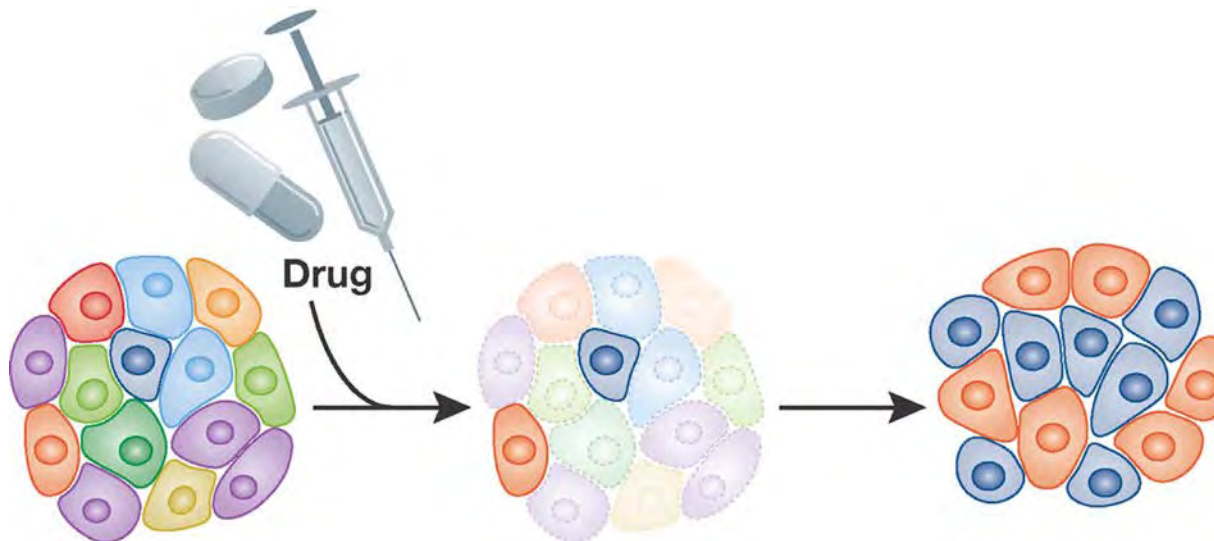
Ingående läkemedel

- Abirateron
- Daratumumab
- Enzalutamid
- Ipilimumab
- Karfilzomib
- Nivolumab
- Olaparib
- Palbociclib
- Pembrolizumab
- Pertuzumab
- Trametinib
- Darzalex

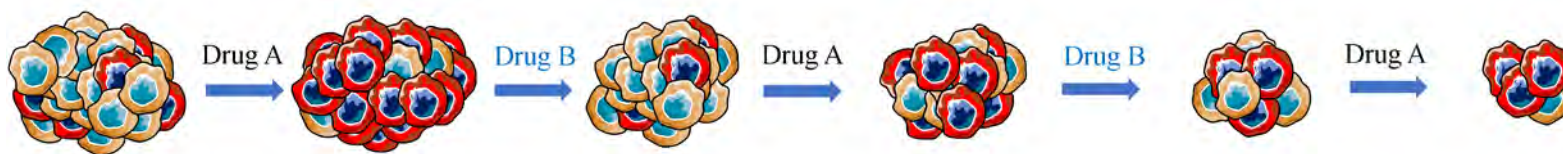
Cancerbehandling i flera linjer



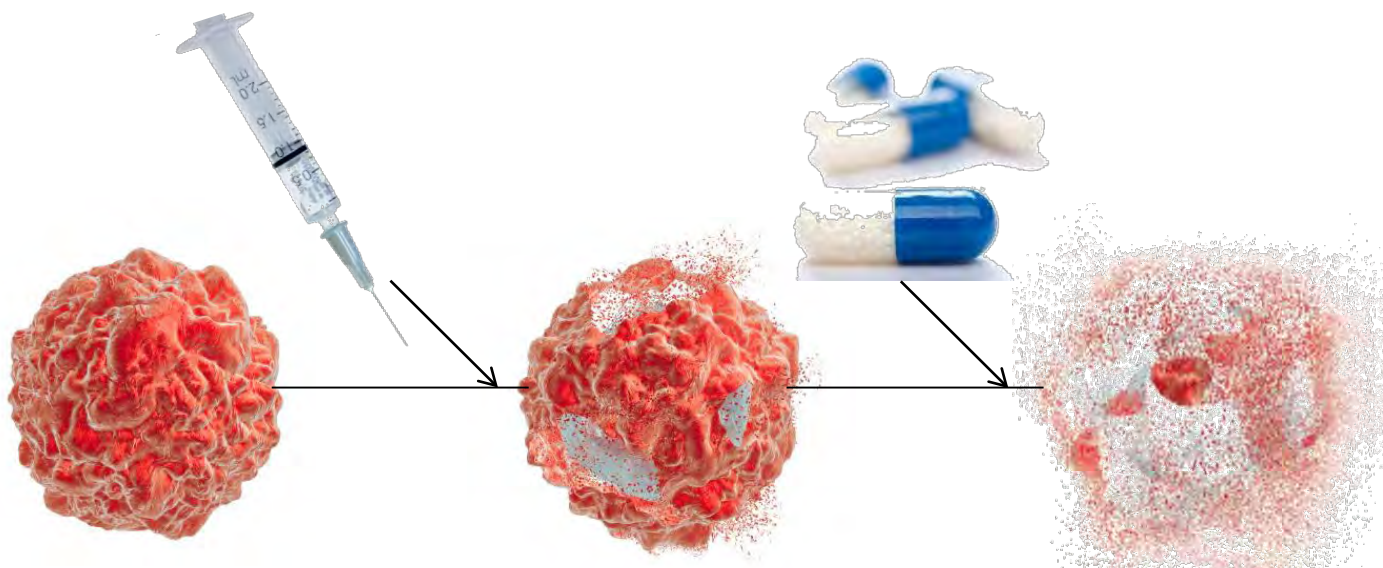
- Intermittent behandling med pauser
- Högst chans för respons i första linjen, mindre chans för respons ju fler linjer som givits
- Selektion leder till högradigt resistenta tumörer



Cancerbehandling i flera linjer

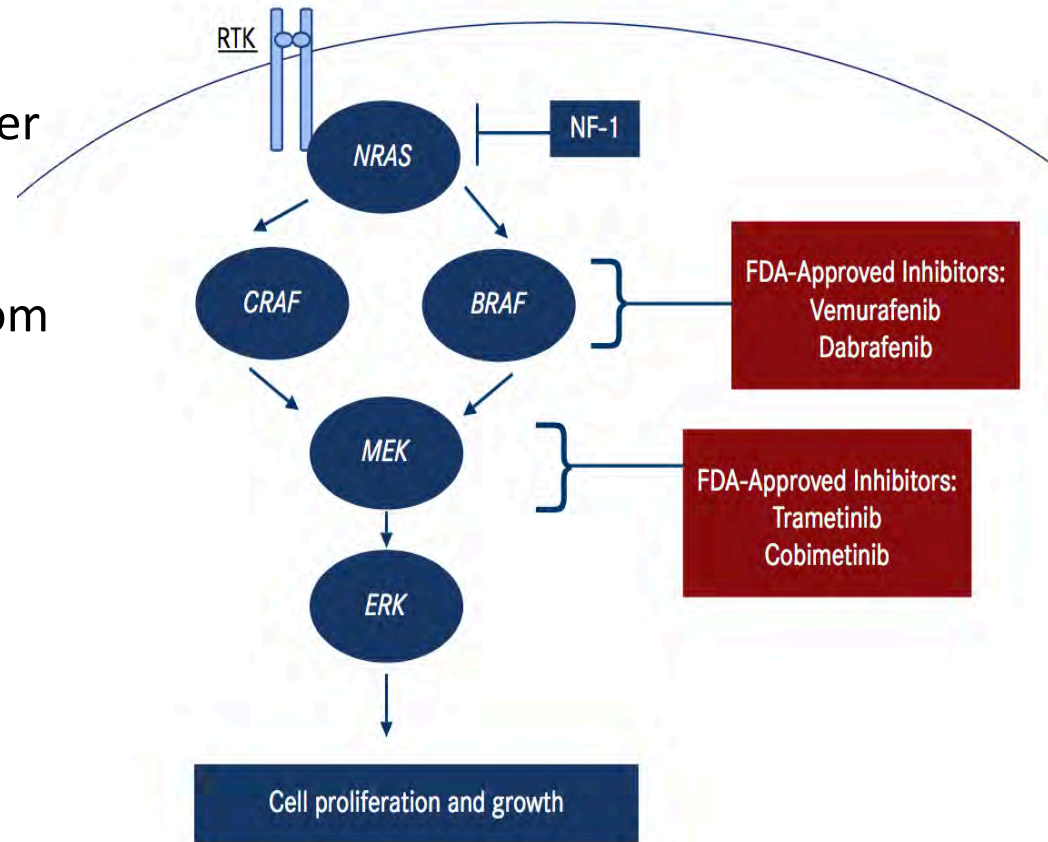


- Sekventiell behandling (one-two punch)
- Första linjen inducerar vulnerabilitet
- Andra linjen leder till celldöd
- Identifiering av resistensmekanismer
- Collateral sensitivity



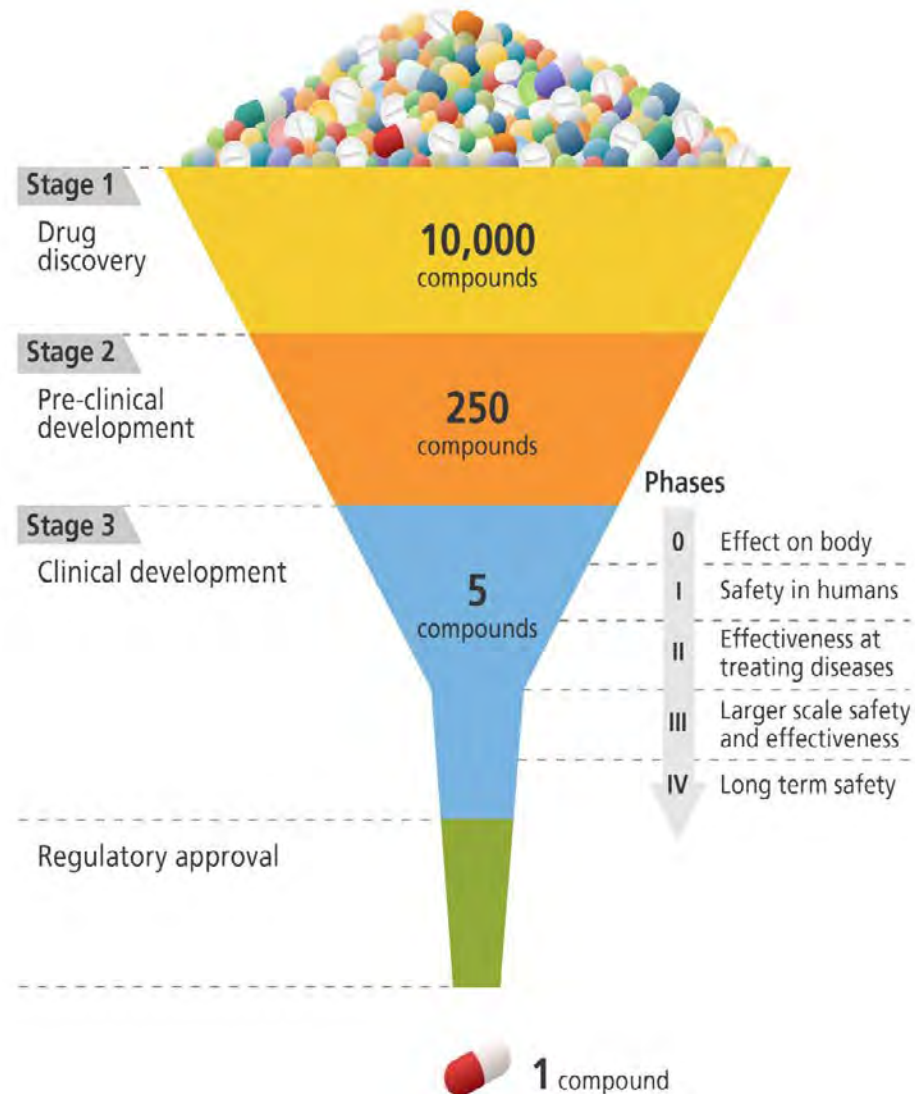
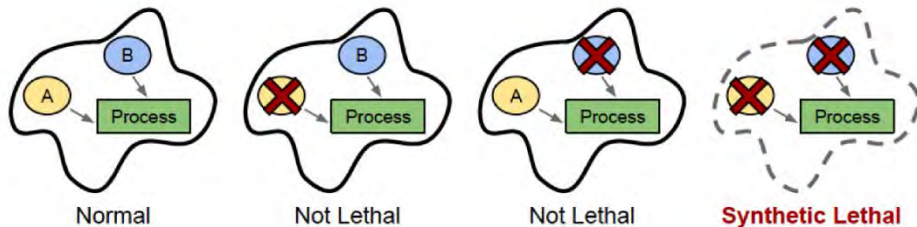
Melanom som exempel

- BRAF hämmare effektiva vid melanom – tänk om kolorektalcancer testats först
- Behandling med BRAF-hämmare leder till imponerande responser som följs av snabb tumörprogress
- Melanom är beroende av BRAF signalering och reaktiverar denna genom tex mutation av KRAS, mutation av BRAF, uppreglering av TKI
- 2dra linjens behandling med MEK-hämmare inte mindre effektiv

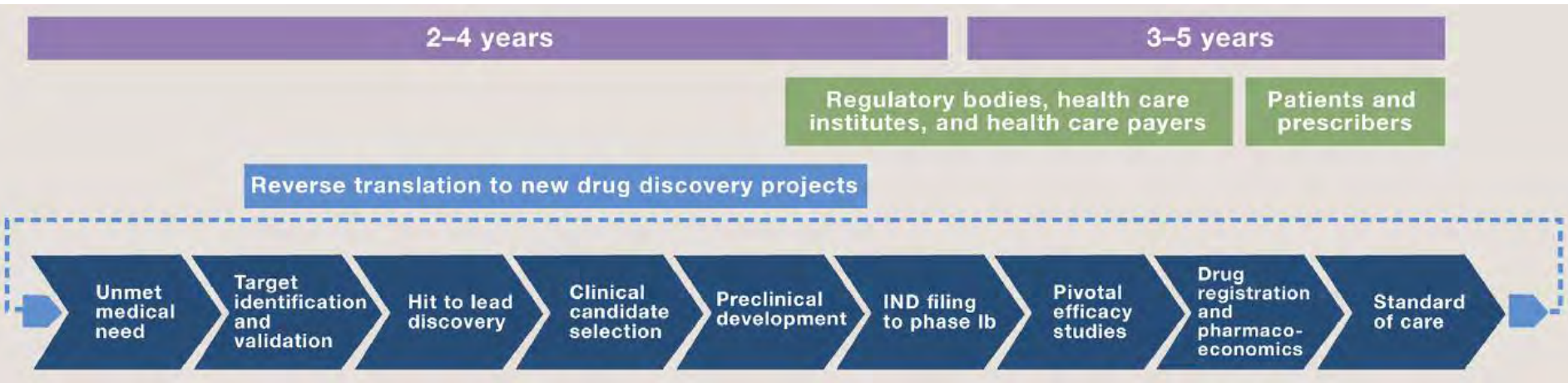


Hållbar läkemedelsutveckling

- Övergivna läkemedelskandidater, synthetic lethality screens
- Drug repurposing



Hållbar läkemedelsutveckling



- Nya modeller för läkemedelsutveckling utvecklas
- Proof-of-concept genereras i kliniken
- Registreringsstudier görs av små innovativa företag baserat på filantropi och riskkapital
- Marknadsföring via mekanismer som vid generika



Sammanfattning



- 4 av 10 utvecklar cancer, fler äldre, multisjuka patienter
- Målstyrda behandlingar och immunterapi ger kliniskt värde, upptaget varierar
- Allt fler kombinationsbehandlingar
- Höga kostnader trots fler indikationer (trastuzumab palliativ-adjuvant, imatinib KML-GIST, crizotinib ALK-ROS, immunterapi)
- Liten andel av cancerpatienter behandlas i studier
- Många likartade studier pågår – bra för patienter, men ineffektivt för systemet
- Basalforskningsfynd implementeras inte, avvecklade läkemedelskandidater
- Nya modeller krävs
 - Kliniska-akademiska samarbeten och CCC-modeller kan utveckla läkemedelskandidater till lägre kostnad
 - Registreringsstudier via innovativa företag
 - Marknadsföring via generikatillverkare