

Icke-kirurgisk behandling av Gallvägscancer Cholangiocarcinoma (CCA). *Biliary tract cancer (BTC)*

PALEMA 2012.10.20

Nils Wilking

Leg läk Docent

Karolinska Institutet

Tidigare verksamhetschef vid onkologiska kliniken SUS Lund/Malmö

nils@wilking.se

För den intresserade finns ett antal rapporter om cancervård internationellt på
ihe@se

Vårdprogrammet är fastställt av RCC i samverkan 2019-09-10
Ingen ny version ute på remiss enligt RCC i samverkan

- **Inför resektion**

- Det är ännu inte visat att neoadjuvant behandling är av nytta för patienter med operabel gallvägscancer. Effekten studeras för närvarande inom ramen för studie.

- **Sammanfattning och rekommendationer**

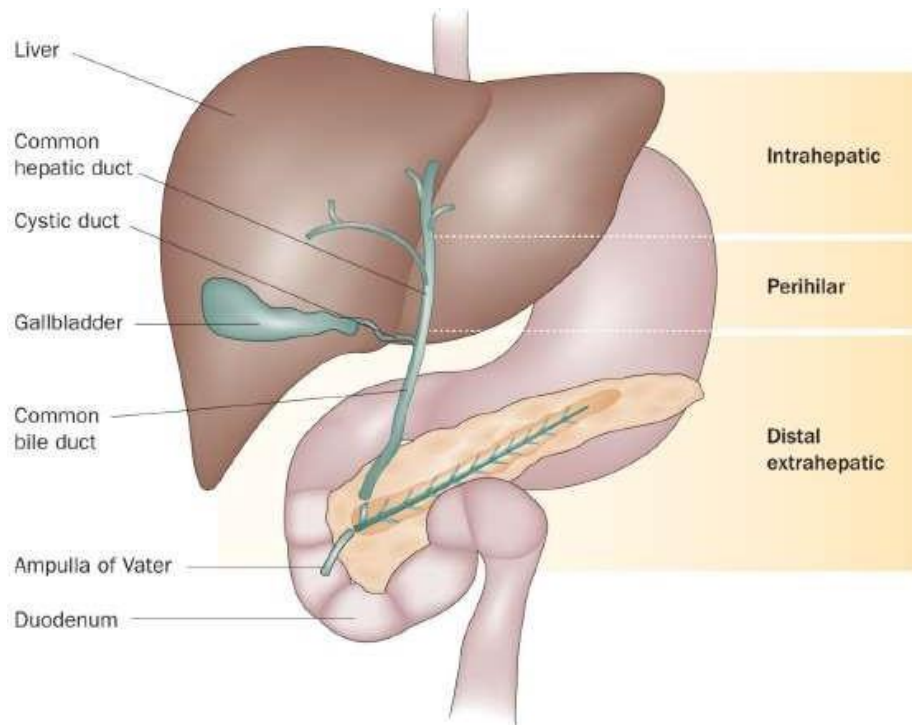
- Radioembolisering och transarteriell kemoembolisering
Rekommendation: Använd förmodligen inte.

- **Målriktade läkemedel och immunterapi**

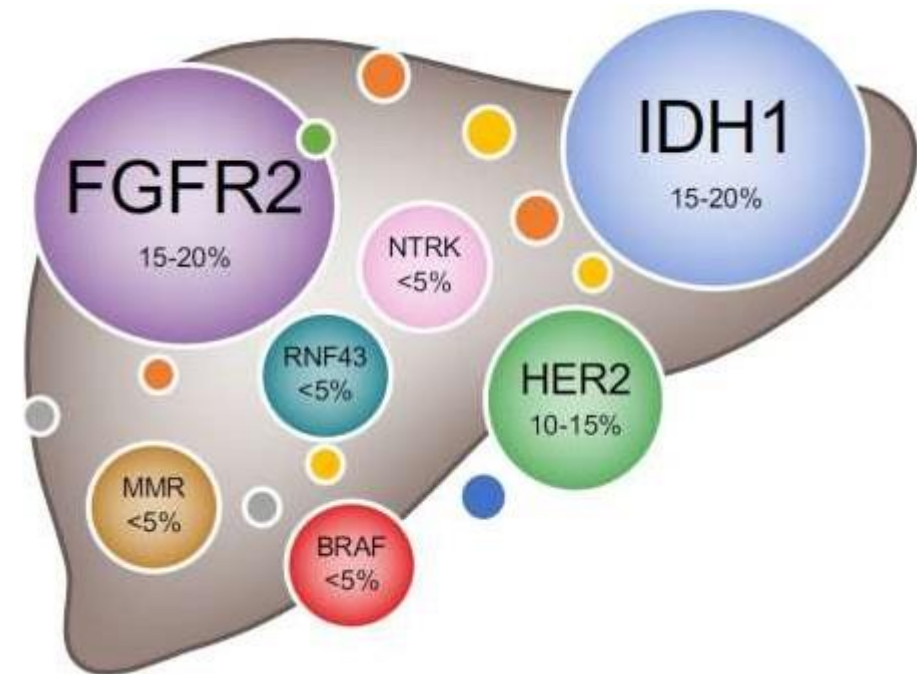
- Det sker en snabb utveckling gällande målriktade läkemedel i form av bl.a. monoklonala antikroppar, ligander och olika tyrosinkinashämmare . Det är angeläget att patienter inkluderas i studier för att utvärdera dessa nya behandlingsmöjligheter. I nuläget finns inga data som styrker rutinanvändning av dessa läkemedel.

Gallvägscancer (CCA) har en komplex biologi, men det finns ett flertal genetiska förändringar och målriktade läkemedel (inkl Immun Onkologiska; IO) som fn utvärderas i kliniska studier

Anatomical¹



Molecular²



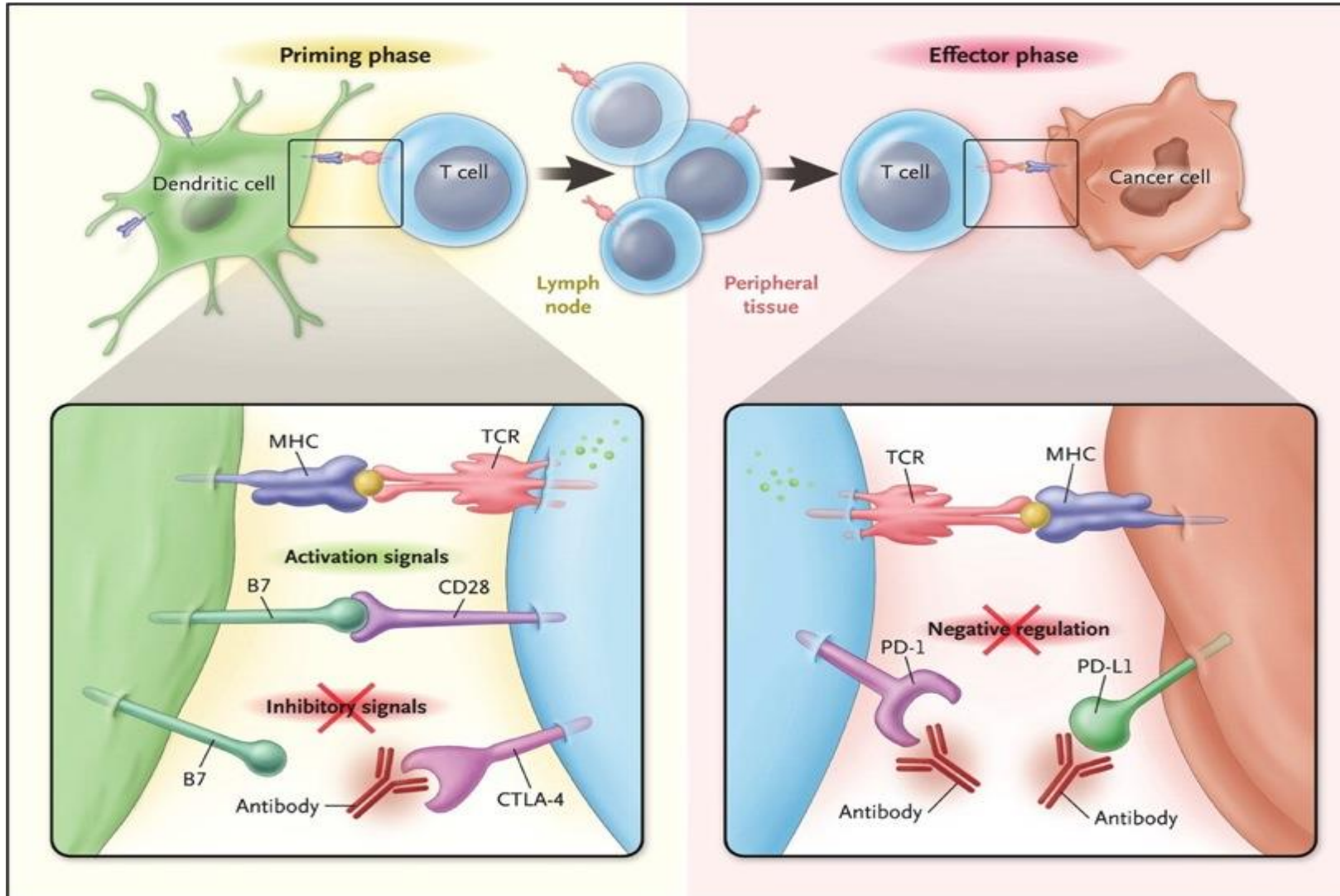
BRAF, B-Raf proto-oncogene; FGFR2, fibroblast growth factor receptor 2; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IDH1, isocitrate dehydrogenase 1; MMR, mismatch repair deficiency; NTRK, neurotrophic receptor tyrosine kinase; RNF43, ring finger protein 43.

1. Blechacz B, et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8:512–22;
2. Lamarca A, et al. *J Hepatol.* 2020;73:170–85.

Immuno-onkologiska läkemedel (IO)

Hur fungerar de? "Varma" och "kalla" tumörer.

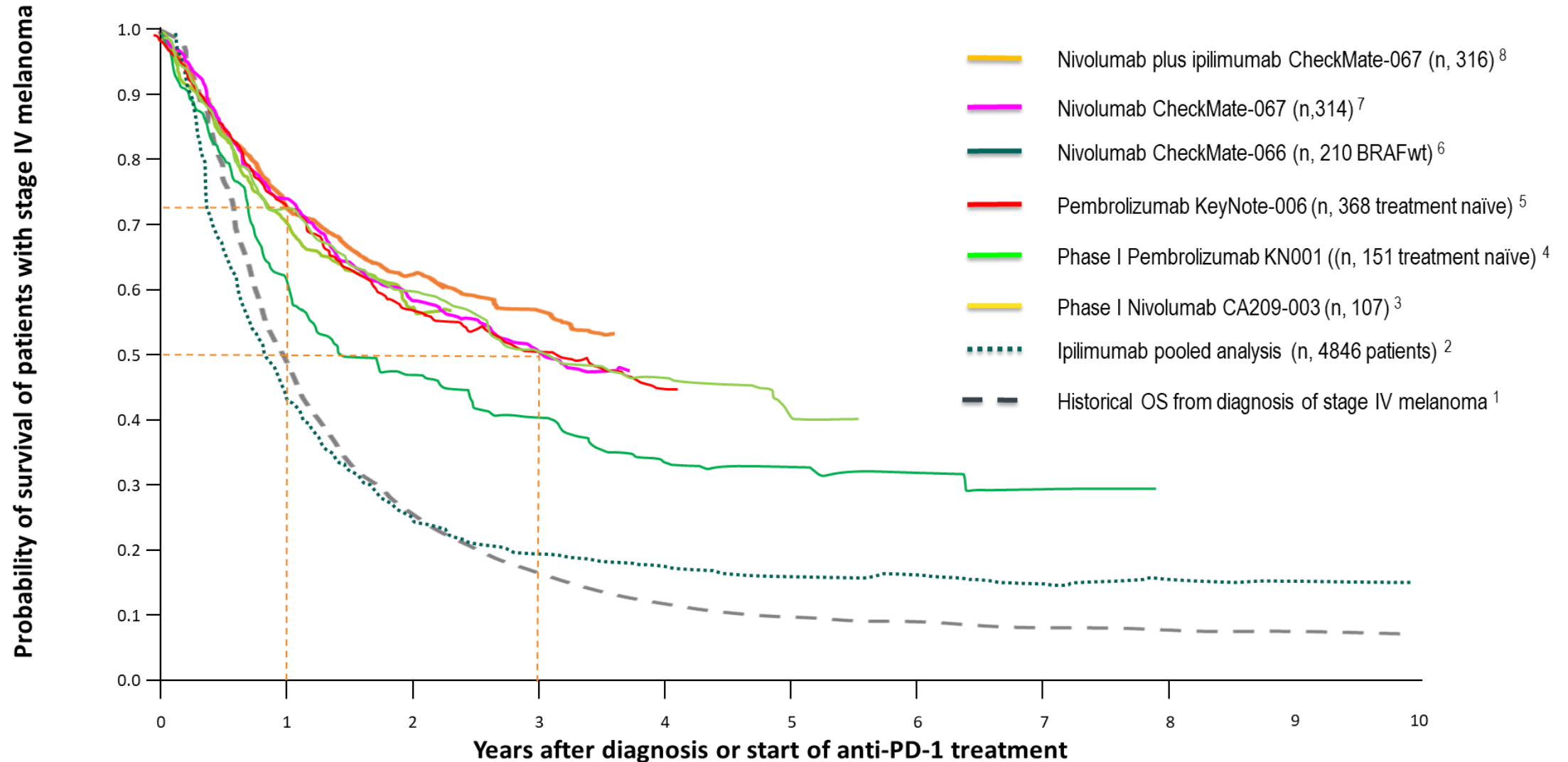
Det gäller att "lätta på bromsen"



2013 Science “Breakthrough of the Year”
2014 Special Nature Edition



Sedan 2010 har överlevnaden vid spridd melanomsjukdom kraftigt förbättrats hos de som fått IO

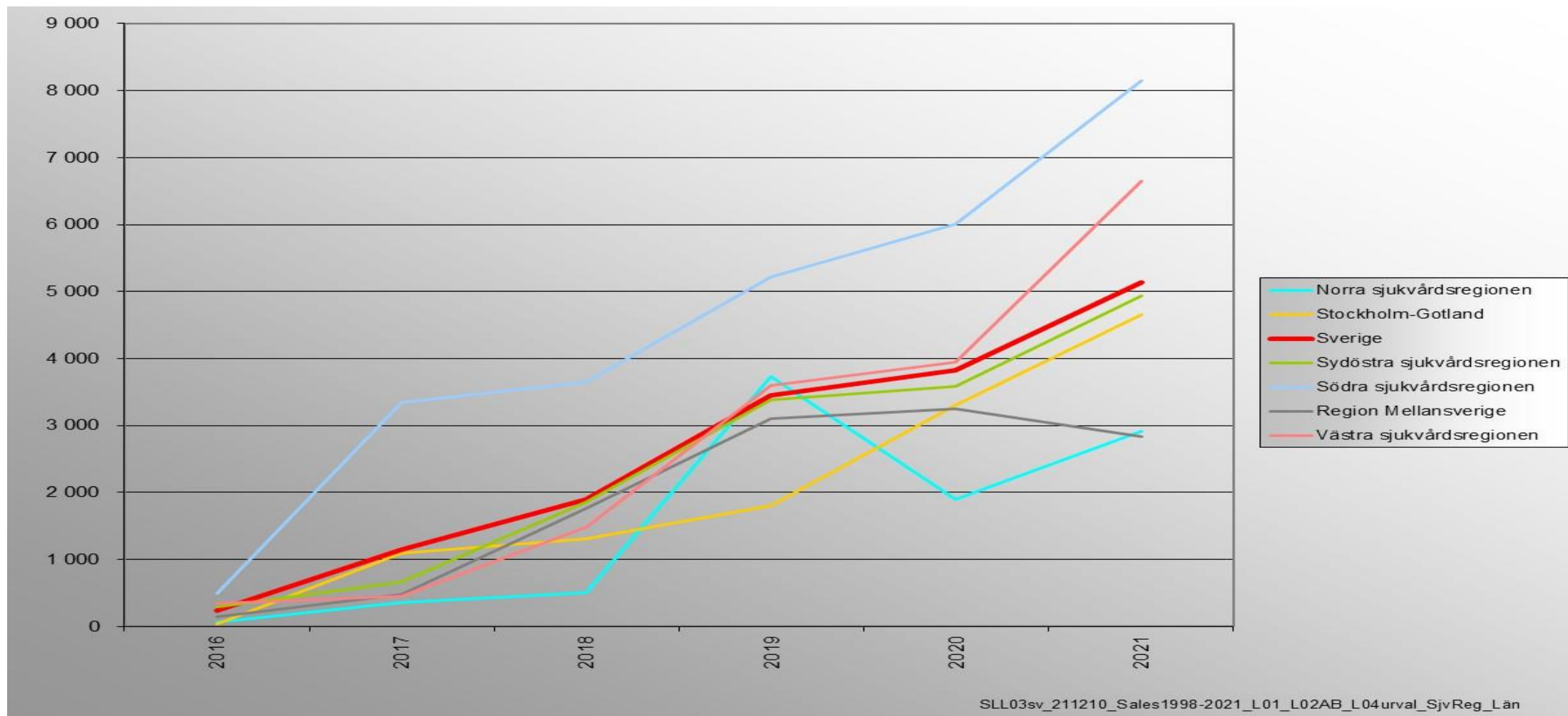


1. Balch CM et al. J Clin Oncol 2001;19:3635-3648; 2. Schadendorf et al. JCO 2015; 3. Hodi et al. AACR AM 2017; 4. Hamid et al. ASCO AM 2018;
2. 5. Long et al. ASCO AM 2018; 6. Robert et al. NEJM 2014; 7&8. Wolchock et al. NEJM 2017

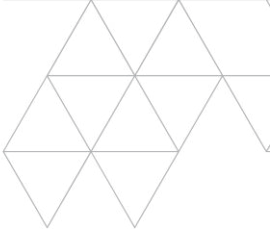
Tillgången för patienter med spridd melanomsjukdom har varit mycket variabel
Exempelvis: för Ipilimumab (Yervoy®) Mg ipilimumab/patient 2011-2018.

Switzerland	100%	Denmark	85%
Germany	80%	Iceland	62%
France	76%	Norway	40%
UK	61%	Sweden	31%
Italy	56%	Finland	6%
Spain	33%		

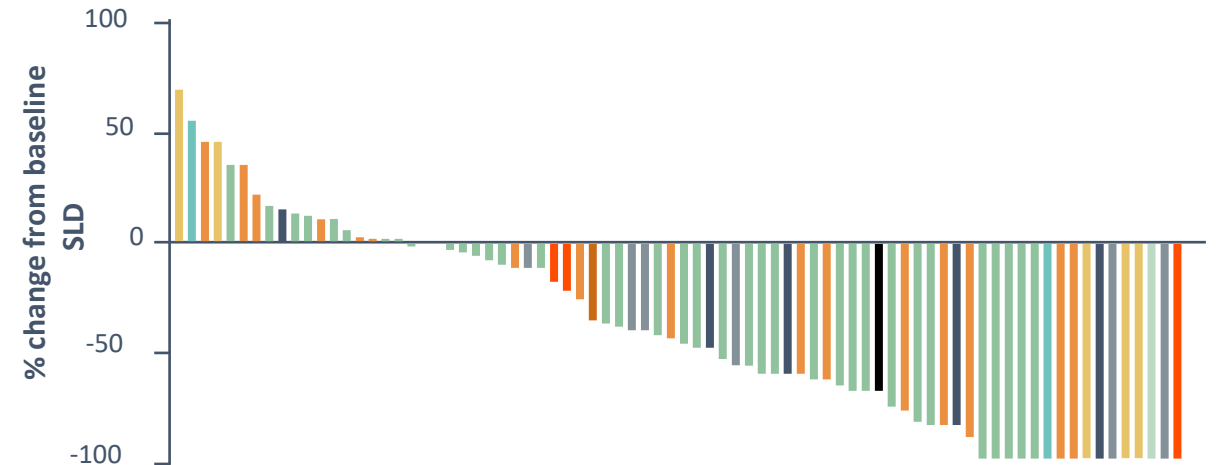
Användning av ipilimumab/Yervoy SEK/ individ med icke botbar cancer



**Pembrolizumab (Keytruda) har effect vid tumörer med IO känslighet (dMMR) Relativt sällsynt (~5%).
Durvalumab (Imfinzi) nu godkänt i USA (2/9 2022) i kombination med cytostatika**



- Phase II trial of **86 patients** with **12 tumour types**
 - 5% CCA (n = 4)
- Patients **≥ 1 prior therapy** and **progressive disease** with **evidence of dMMR** in tumours
- Treated with pembrolizumab monotherapy
- **53% ORR** in all tumour types*
- **100% disease control rate[†]** in **CCA patients**
 - 25% ORR
 - 25% achieved complete response (n = 1)
 - 75% achieved stable disease (n = 3)
- **64% 2-year OS** in all tumour types[‡]



§§

§

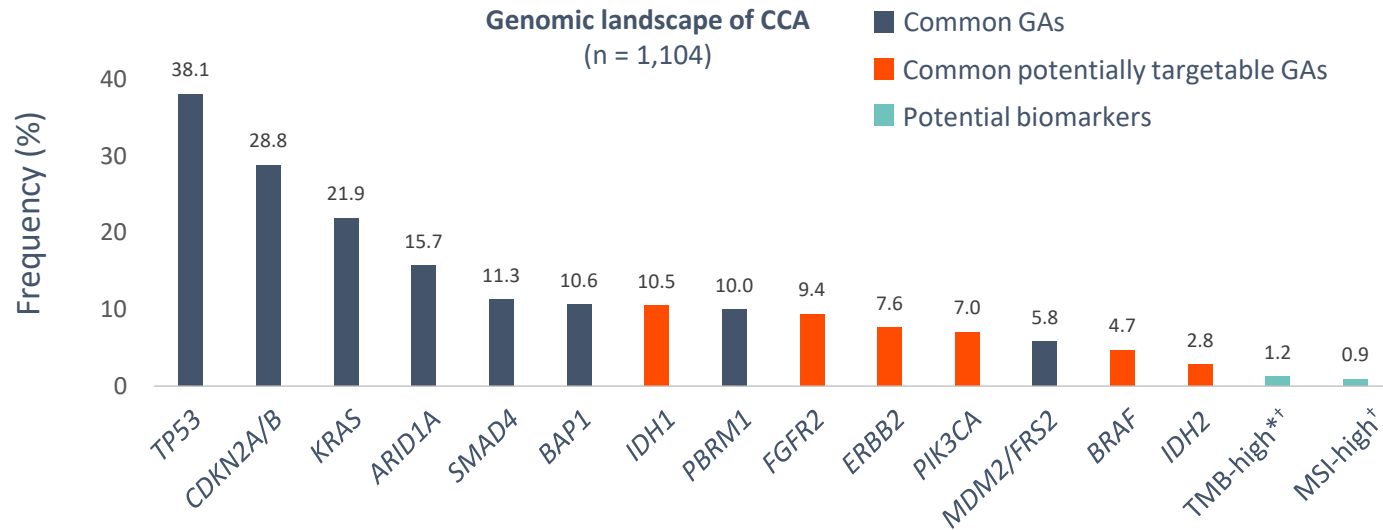
MMR-deficient CCA is sensitive to immune checkpoint blockade

* 95% CI, 42%-64%; † disease control rate was calculated by the number of patients who achieved complete response, partial response, or stable disease for 12 weeks or more; ‡ 95% CI, 53%-78%; § CCA patients
CCA: cholangiocarcinoma; CI: confidence interval; CRC: colorectal cancer; dMMR: mismatch repair deficient; MSI: microsatellite instability; ORR: overall response rate; OS: overall survival; SLD: sum of longest diameters.
Le, D.T., et al. (2017) *Science* 357:409-13.

FGFR2 fusioner och IDH1 mutationer är mål för målriktade läkemedel vid CCA. Finns hos ca 10-12% av patienter med CCA (läkemedel pemagatinib/Pemazyre®. IDH1 mutationer finns hos ca 10-11%. Även där finns läkemedel ivosidenib/ Tibsovo®.

- CGP was performed on tumour samples from 1104 advanced CCA patients

The most frequently altered genes in advanced CCA



- 42.9% of patients had ≥ 1 GA with an approved or investigational targeted agent

87.5% of all FGFR2 GAs

were fusions

- *BICC1* was the most prevalent fusion partner
- Fusion partners were diverse, with 44 unique partners and 37 observed only once
- FGFR2 fusions frequently co-occurred with BAP1 GAs
- FGFR2 fusions trended towards mutually exclusivity from IDH1/2 GAs

* TMB ≥ 20 mut / Mb.

† Overall N = 1,104 with subset of n = 1,091 for patients evaluable for TMB and MSI.

CCA: cholangiocarcinoma; CGP: comprehensive genomic profiling; GA: genomic alteration.

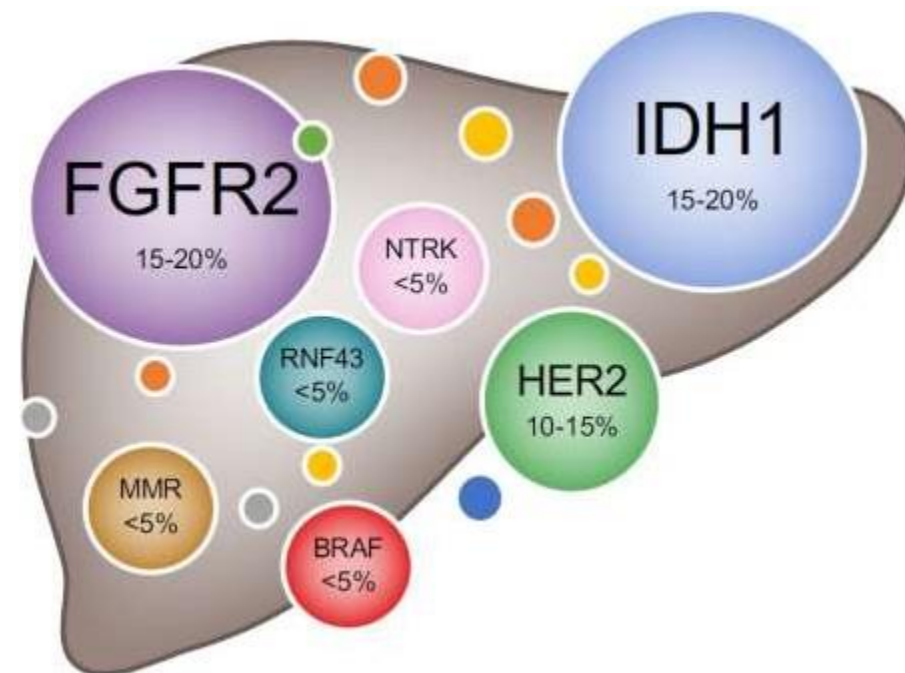
Silverman, I.M., et al. (2019) *J Clin Oncol* 37, no. 15_suppl:4080.

Från klinisk studie till patient

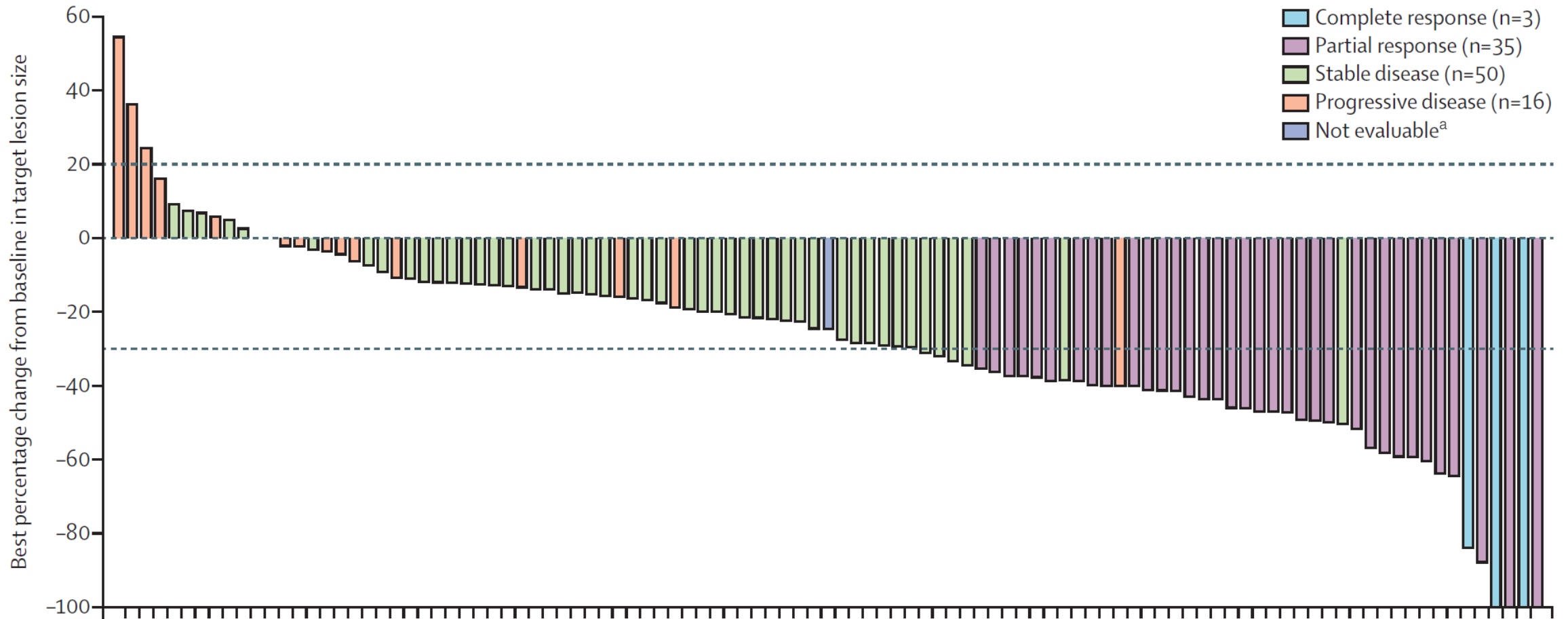
- Ett läkemedelsföretag tar fram ett nytt läkemedel. Ofta testas ett stort antal olika läkemedelskandidater innan man vanligen går in i en jämförande studie mot standardbehandling.
- **EMA (European Medical Agency)** avgör om effekt och säkerhet är tillräcklig för ett godkännande. Om OK godkänns läkemedlet (LM).
- **EU** ger sedan (inom 1-2 månader) ett marknadsföringstillstånd
- I Sverige utvärderar **TLV** om LM ska ingå i läkemedelsförmånen (om det är ett receptläkemedel).
 - Om priset anses för högt startar man vanligen en s.k. trepartsförhandling
- Om det är ett LM som ges på sjukhus utvärderar TLV, men **SKR och NT** gruppen ger sedan en rekommendation om att använda eller inte använda LM
- Med en positiv NT-rekommendation följer ingen budget eller plan för introduktion. **Varje klinik kan sedan avgöra om man vilja följa NT eller ej**
- **Läkare i Sverige har fri förskrivningsrätt dvs man kan förskriva även läkemedel utanför godkänd indikation om man är förtrogen med indikationen och läkemedlet**

Pemigatinib (Pemazyre®) hos patienter med FGFR2 fusioner

- EMA/ European Medical Agency
 - Godkänt 29/3 2021
- Rekommenderat av NICE (National Institute for health and Clinical Excellence) UK
 - 25/8 2021



Effekt av pemigatinib (Pemazyre) hos patienter med FGFR2 fusioner



Results of primary analysis (data cutoff date: March 22, 2019).

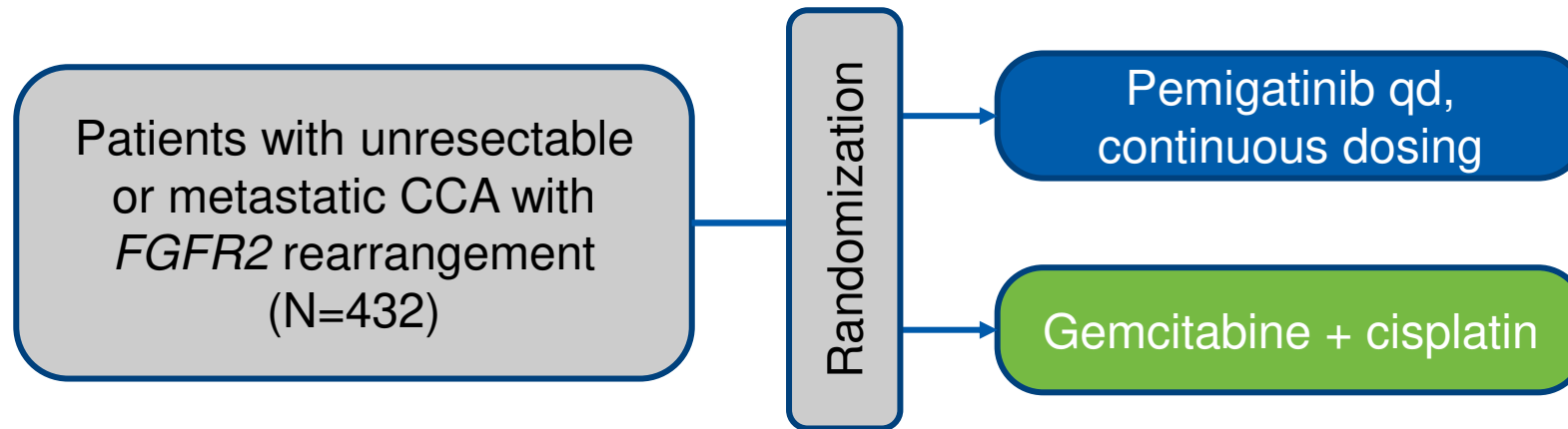
Colored bars: confirmed responses per RECIST v1.1.

^a Patient had decrease in target lesion size but was not evaluable for response per RECIST.

Image reprinted from Abou-Alfa GK, et al. *Lancet Oncol.* 2020;21:671-684. Copyright (2020), with permission from Elsevier.

Abou-Alfa GK, et al. *Lancet Oncol.* 2020;21:671-684.

- SKR efterlyser en jämförande studie av pemigatinib mot standardbehandling. Den blir klar 2027



- Primary outcome measure: PFS^{1,2}
- Secondary outcome measures: ORR, OS, DOR, DCR, number of treatment-emergent AEs, and QoL^{1,2}

1. ClinicalTrials.gov. FIGHT-302. Accessed Jun 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03656536>. 2. Bekaii-Saab TS, et al. ASCO-GI 2020. Poster TPS592.

Pemigatinib/ Pemazyre®

Ett exempel på fördröjd introduktion

- EMA/ European Medical Agency
 - Godkänt 29/3 2021
- Rekommenderat av NICE (National Institute for health and Clinical Excellence) UK
 - 25/8 2021
- I Sverige har TLV ansett att priset är för högt.
 - Bolaget (Incyte) har varit villiga att förhandla om en rabatt likande den man gett i UK, men SKR vill inte förhandla centralt (för få patienter).
- De flesta regioner vägrar testa för FGFR2 fusioner, trots att de då kunde utsluta att Pemazyre inte skulle vara till nytta för patienten
 - Notera att 10-15% av 180-200 patienter/år är FGFR2 positiva dvs ca 18-30 patienter/år (källa: Cancer i lever och gallvägar, årsrapport 2020)

Kort beskrivning av JLs sjukhistoria

- Född -92
- Tidigare frisk
- I samband med förlossning av första barnet i maj 2021 diagnos av gallvägscancer
- Operation i Uppsala maj 2021. Tumören gick inte att operera bort
 - Analys visar att det föreligger en FGFR2 fusion i tumören
 - Kontakt med PALEMA
 - Patienten får besked av sin onkolog att läkemedel mot FGFR2 fusion finns, men inte är tillgängligt i Sverige
- Fick cytostatika (cisplatin/gemcitabin) under sommar och höst 2021
 - Behov av dosreduktion pga biverkningar
- Erhöll radio-farmaka behandling (SIRT) i Uppsala i slutet av 2021
- Ny operation mars 2022
 - Tumören gick inte att operera bort
- Capecitabin under vår och sommar 2022. Tveksam effekt, sannolikt viss ökning
- Insatt på Pemazyre[®] (pemingatinib) juli 2022
 - En hel del biverkningar (håravfall, ledvärk, problem med fosfatnivåer i blod)
- Utvärdering i slutet av september 2022 visar på uttalad tumörkrympning

JLs egna upplevelser

- - *Det värsta jag gått igenom någonsin psykiskt och fysiskt. Första halvåret var jobbigast, grät varje dag av rädsla och oro. Var även psykiskt och fysiskt nedbruten av att ha fött barn 2 månader för tidigt, och att detta besked kom en vecka efter bröt ner mig och min man totalt.*
- - *Mådde illa, hade kräkningar, var otroligt trött med gemcitabin/cisplatin och en kombination av att jag var nere på botten psykiskt gjorde att första halvåret var otroligt jobbigt. Hade inte ork att ta hand om sonen alls, utan min man fick ta hela ansvaret med mycket hjälp från våra familjer.*
- - *Det blev inte bättre av att höra att ingenting skulle fungera, att det bara var cellgifter för min del. frågade flera gånger om olika typer av strålningar eller immunterapier och även pemigatinib som vi hittat information om. **Fick bara höra att det inte fungerade för min typ av cancer och att pemigatiniben inte var tillgänglig ännu.***

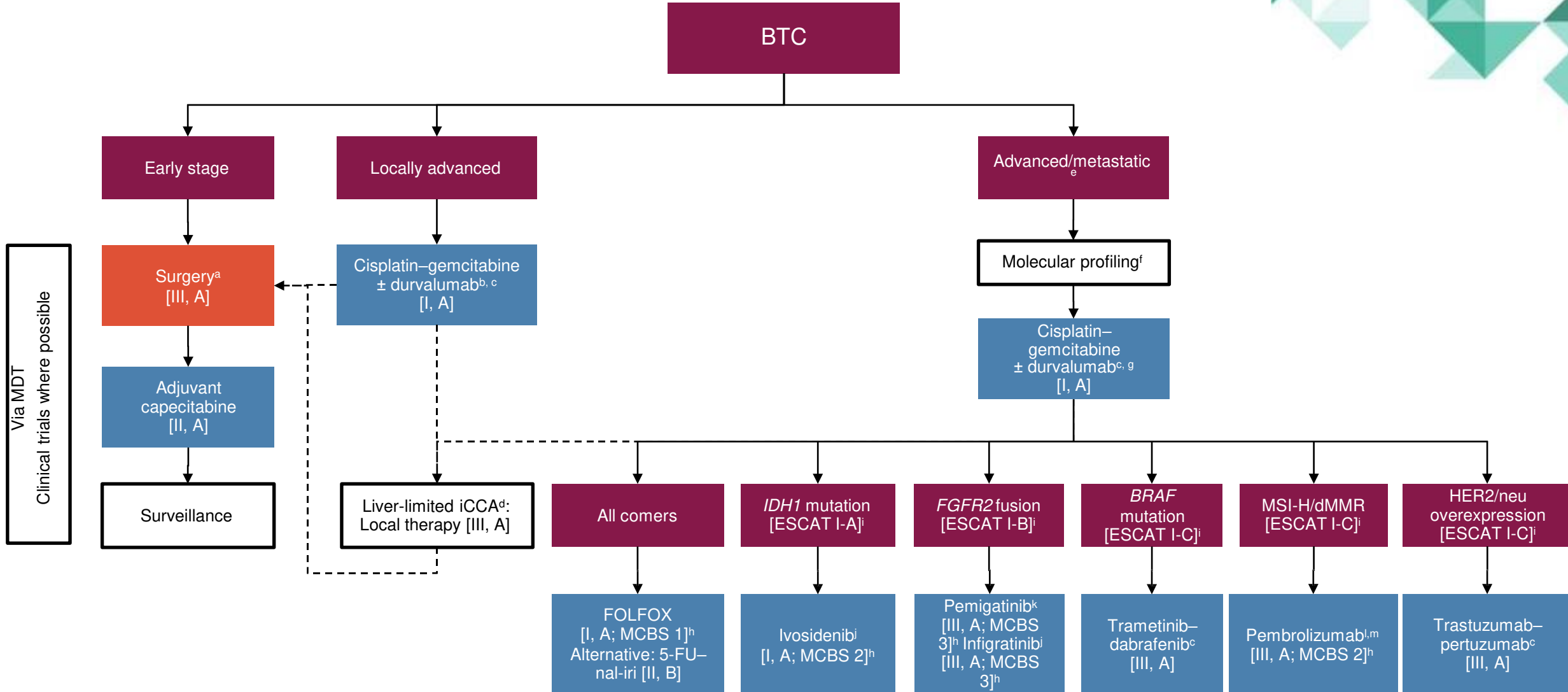
JLs egna upplevelser

- *- Helt plötsligt efter ett halvår så är det aktuellt med SIRT? Jag förstår inte det. Om det fanns en chans att det skulle fungera, varför testade man inte det långt innan?*
- *Detta gav mig hopp igen, och jag började må bättre både fysiskt och psykiskt.*
- *-Efter andra operationen fick jag höra att nu var det obotligt, och att det enbart handlar om att bromsa sjukdomen. Blev medlem i PALEMA, det var så jag fick kontaktuppgifter till dig Nils. Skrev till dig i ett desperat försök att få hjälp på något sätt.*

JLs egna upplevelser

- *- Jag är frustrerad varför man får höra att det inte fungerar med andra typer av behandlingar, men helt plötsligt så får Uppsala en idé om att testa en strålning, som uppenbart fungerade väldigt bra! Jag är frustrerad över att man som patient själv måste vara uppdaterad, om jag inte fått kontakt med dig, hade pemigatiniben dröjt ännu längre? Om inte min pappa letat varje vaken tid efter nya behandlingar, hade det ens kommit på tal då om pemigatinib?*
- *Vill även poängtera att min läkare varit väldigt bra, och lyssnat och kollat upp allt jag frågat om. Hade bara önskat att det inte var jag själv som behövde fråga om allt. Vill som patient vara säker att jag får bästa möjliga vård.*
- *Även om jag har mycket biverkningar av pemigatinib så är det ändå den jag mått bäst av. Inget illamående, ingen trötthet, har ork och energi som gör att jag kan vara mamma till min son och ska testa börja jobba lite i november igen. Nu hoppas jag att den ska göra ett mirakel!!*

Nya BTC rekommendationer från ESMO



Sammanfattning

- Gallvägscancer drabbar ca 400 personer i Sverige varje år
- Kirurgi är en i nuläget enda botande behandlingen
- Patienter som inte kan behandlas med kirurgi erbjuds i första hand cytostatika, vanligen en kombination av två olika läkemedel
- Under de senaste åren har det kommit mycket nya data som talar för att gallvägscancer är en mycket komplex sjukdom och detta har lett till att ett flertal nya läkemedel har utvecklats eller är under utveckling
- Immuno-onkologiska läkemedel (IO) ser ut att komma spela en roll som ett behandlingsalternativ
- Det finns också mycket lovande data för s.k. målriktade läkemedel och då ffa läkemedel som har s.k. FGFR2 fusioner som mål (ca 10-12% av alla patienter)
- Ett läkemedel riktat mot FGFR2 fusioner; pemigatinib, har funnits tillgängligt i Sverige i > 18 månader, men har fått en mkt begränsad användning (1-2 patienter??)
- Orsaken till den begränsade användningen är att SKR inte vill förhandla om ett det rabatterade pris som företaget som marknadsför läkemedlet erbjuder

Bör även Sverige besluta om en patienträttighetslag?

- Har svenska patienter någon rättslig ställning? Till skillnad från i Danmark har vi i Sverige mycket få rättigheter. Du har rätt till vård om du är sjuk. Du har rätt att tacka nej till vård. Du har rätt att se din journal. **Du har rätt till en second opinion – men bara om vården samtycker till det**
- I Danmark ser det annorlunda ut. De standardiserade vårdförloppen för exempelvis cancer är lag i Danmark, mot i Sverige där ledtiderna bara är rekommendationer. Kan kliniken i Danmark inte ge en patient med malign cancer en behandling inom den utsatta ledtiden är kliniken skyldig att hjälpa patienten att få den i första hand på en klinik i regionen eller utomlands