

PALEMA

Behandling av gallvägscancer

Nils Wilking

Leg läk Docent

Karolinska Institutet samt Aleris onkologi

Tidigare verksamhetschef vid onkologiska kliniken SUS Lund/Malmö

nils@wilking.se

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

Gallväggscancer

Cholangiocarcinoma (CCA)

PALEMA

medicinsk behandling av avancerade, icke operabla, tumörer i övre mag-tarmkanalen

- Kirurgi i kombination med strålbehandling och/eller cellgift är idag den viktigaste hörnstenen i behandling av cancer i övre mag-tarmkanalen, men det sker en snabb utveckling av den medikamentella behandlingen
- Nya behandlingar är på väg och då främst s.k. målriktade läkemedel och immunologiska läkemedel (IO läkemedel)
- En förutsättning för att dessa läkemedel ska fungera är att man kartlägger tumörens egenskaper på bästa sätt
 - Den nya patologin innefattar bl.a. genomisk sekvensering (NGS) av vävnad och blod

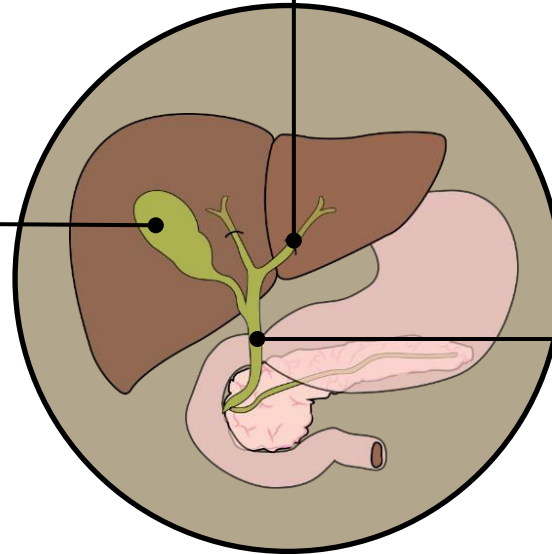
Gallvägscancer (CCA) har en komplex biologi, men det finns ett flertal genetiska förändringar och målriktade läkemedel (inkl IO) som fn utvärderas i kliniska studier



Olika mutationer inom olika delar av gallvägarna

Mutationer vid gallblåsecancer

- **HER2/ERBB2 amplification**
- **PI3KCA substitution**
- *KRAS*
- CDKN2A/B loss
- *ARID1A* alteration
- *BAP1*



Mutationer vid CCA i levern

- **FGFR 2 fusion**
- **IDH1/2 substitution**
- *KRAS*
- CDKN2A/B loss
- *ARID1A* alteration
- *BAP1*

Mutationer vid CCA utanför levern

- **HER2/ERBB2 amplification**
- *KRAS*
- CDKN2A/B loss
- *ARID1A* alteration

^aMutations with incidence of 10% and higher are stated.

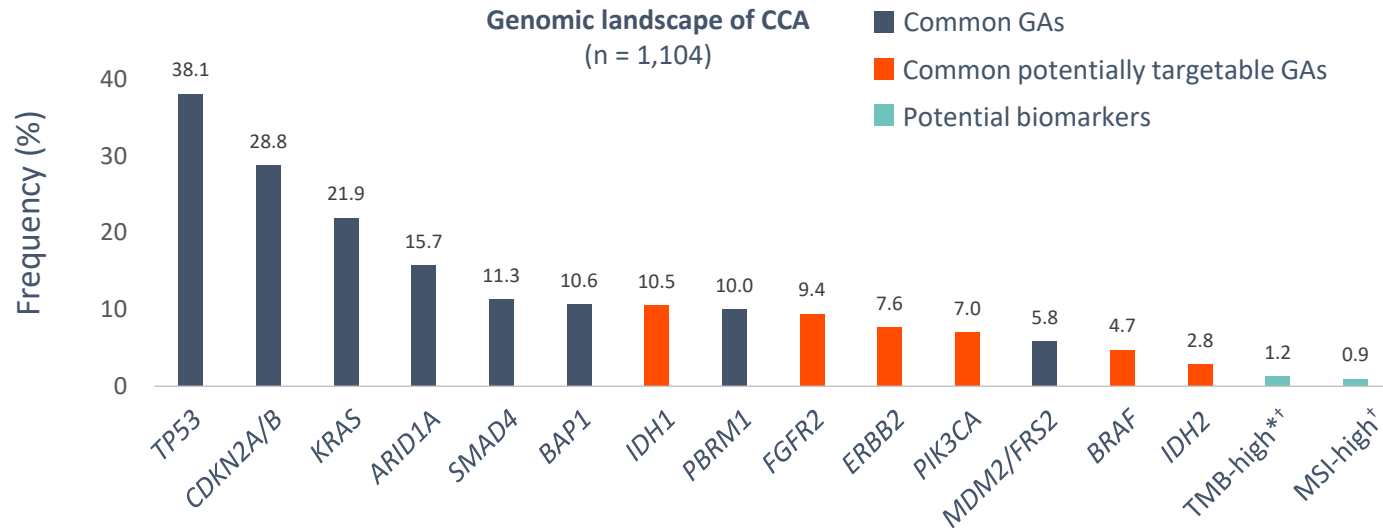
ARID 1A = AT-rich interaction domain 1A; *BAP1* = BRCA associated protein 1; *BRCA* = breast cancer gene *BTC* = biliary tract cancer; *CCA* = cholangiocarcinoma; *CDKN2A* = cyclin dependent kinase inhibitor 2A; *eCCA* = extrahepatic cholangiocarcinoma; *ERBB2* = erythroblastic oncogene B2; *FGFR* = fibroblast growth factor receptor ; *GBC* = gallbladder cancer; *HER2* = human epidermal growth factor receptor 2; *iCCA* = intrahepatic cholangiocarcinoma; *IDH* = isocitrate dehydrogenase; *KRAS* = Kirsten rat sarcoma viral oncogene; *MET* = mesenchymal epithelial transition; *PI3KCA* = phosphatidylinositol-4,5-Biphosphate 3-Kinase catalytic subunit alpha; Bridgewater JA et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:e194–e203.



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

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

The most frequently altered genes in advanced CCA



* TMB ≥ 20 mut / Mb.

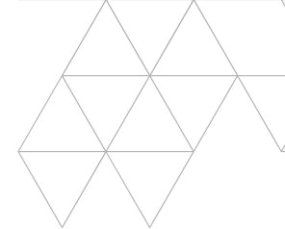
† Overall N = 1,104 with subset of n = 1,091 for patients evaluable for TMB and MSI.

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

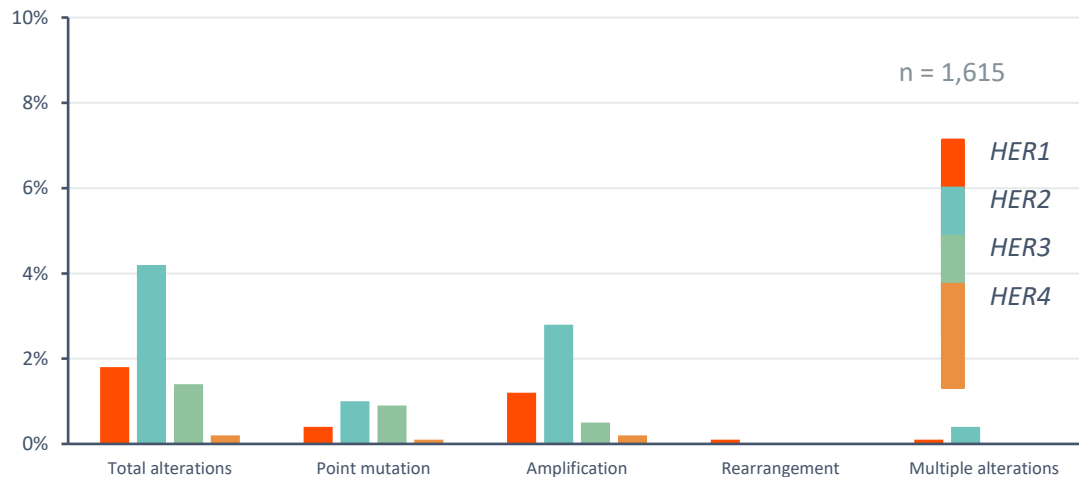
Silverman, I.M., et al. (2019) *J Clin Oncol* 37, no. 15_suppl:4080.

HER2/ERBB2 är ett mål för målriktadläkemedel vid CCA

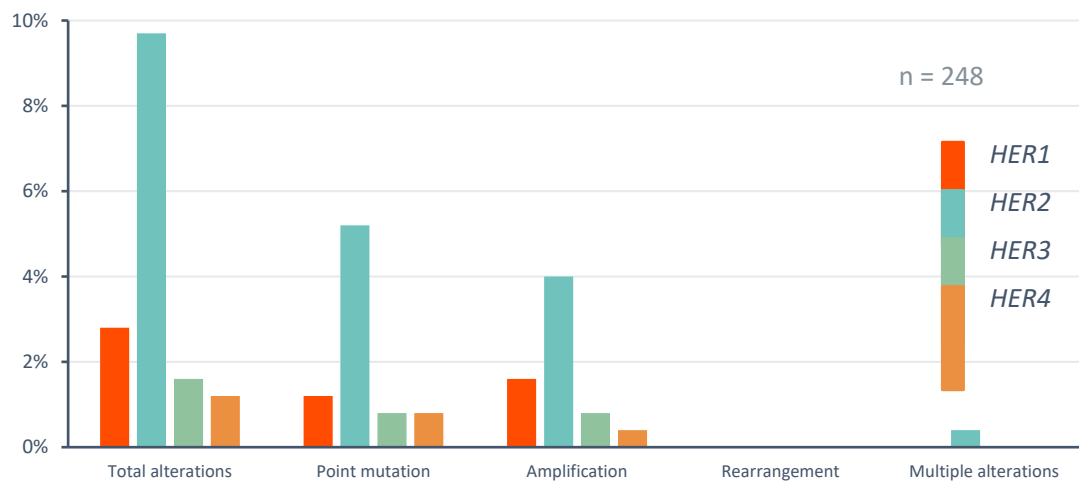
Samma typ av läkemedel som vid HER2+ bröstcancer kan fungera om tumören är HER2+ (~8-10 %)

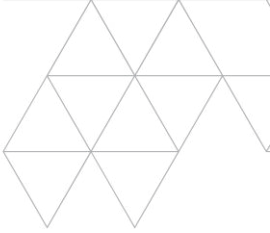


Intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA)



Extrahepatic cholangiocarcinoma (eCCA)

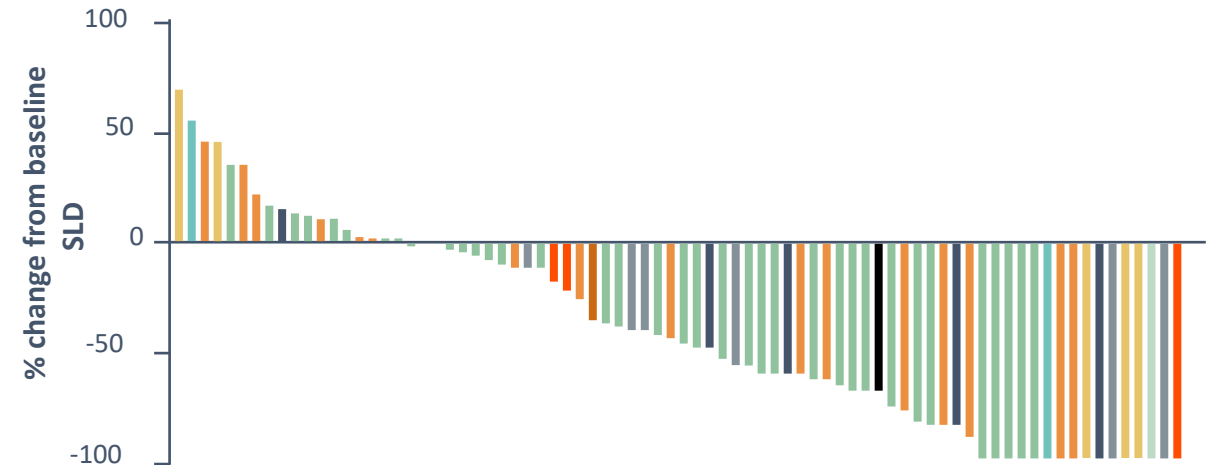




Pembrolizumab (Keytruda®) har effect vid tumörer med IO känslighet (dMMR) Relativt sällsynt (~5%)

- 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[‡]

Radiographic responses across tumour types at 20 weeks



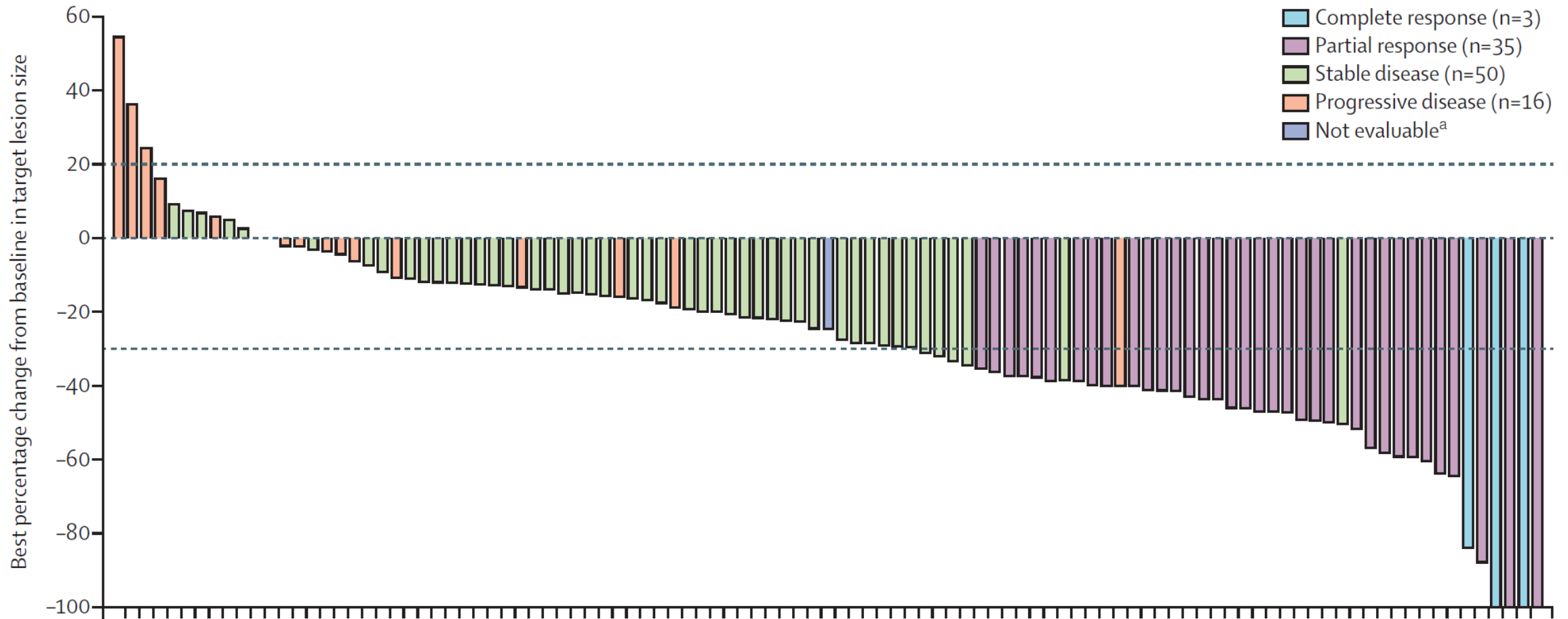
§§

§

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.

Effekt av pemigatinib (Pemazyre®) hos patienter med FGFR2 fusioner



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

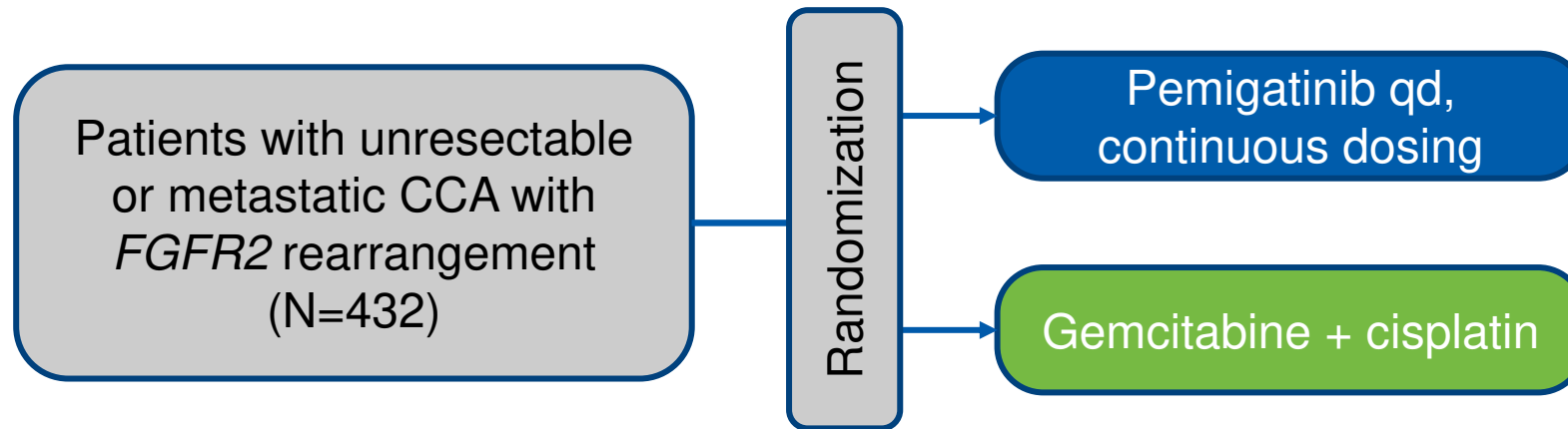
Colored bars: confirmed responses per RECIST v1.1.

^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

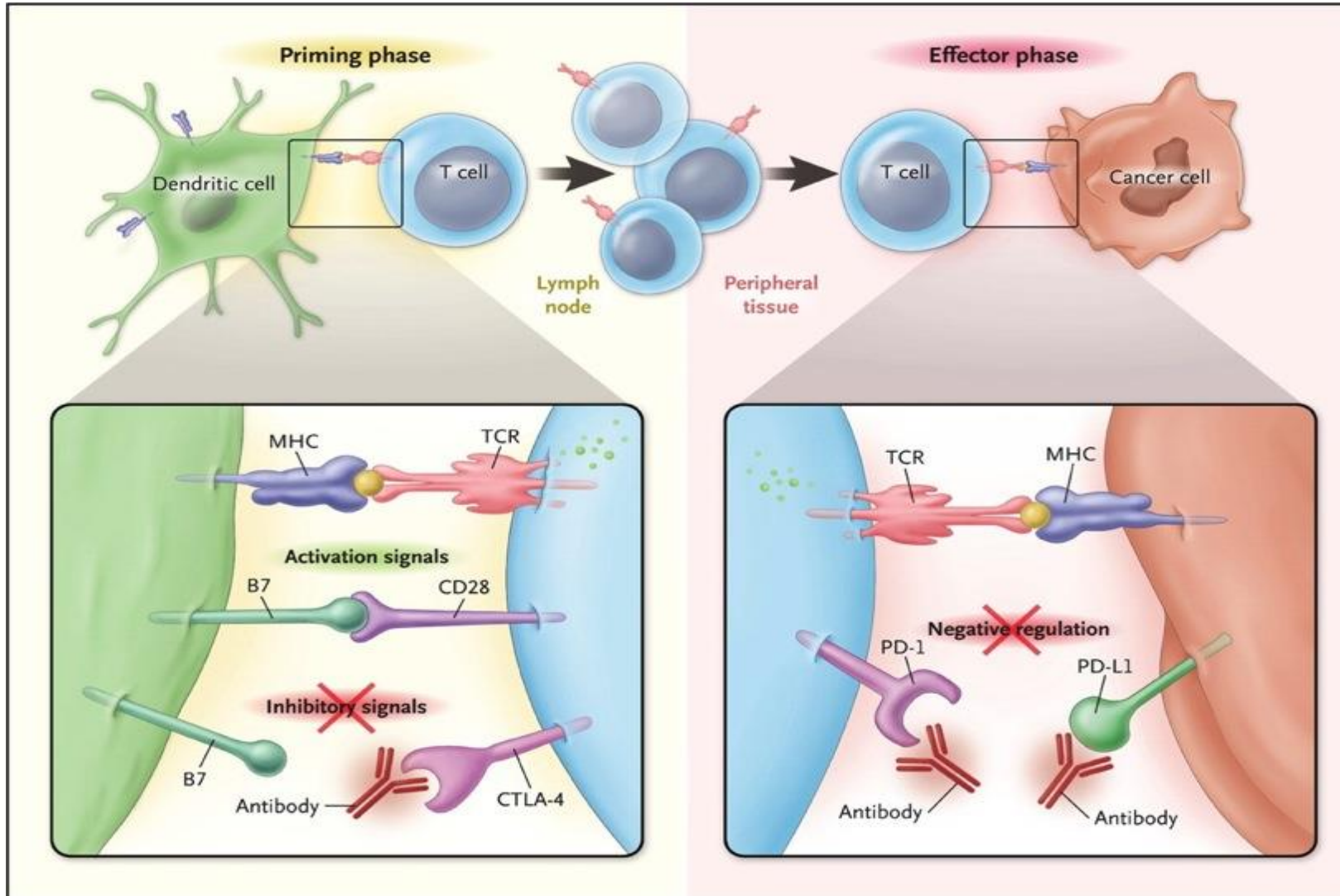


- Primary outcome measure: PFS^{1,2}
- Secondary outcome measures: ORR, OS, DOR, DCR, number of treatment-emergent AEs, and QoL^{1,2}

Immuno-onkologiska läkemedel (IO)

Hur fungerar de? “Varma” och “kalla” tumörer.

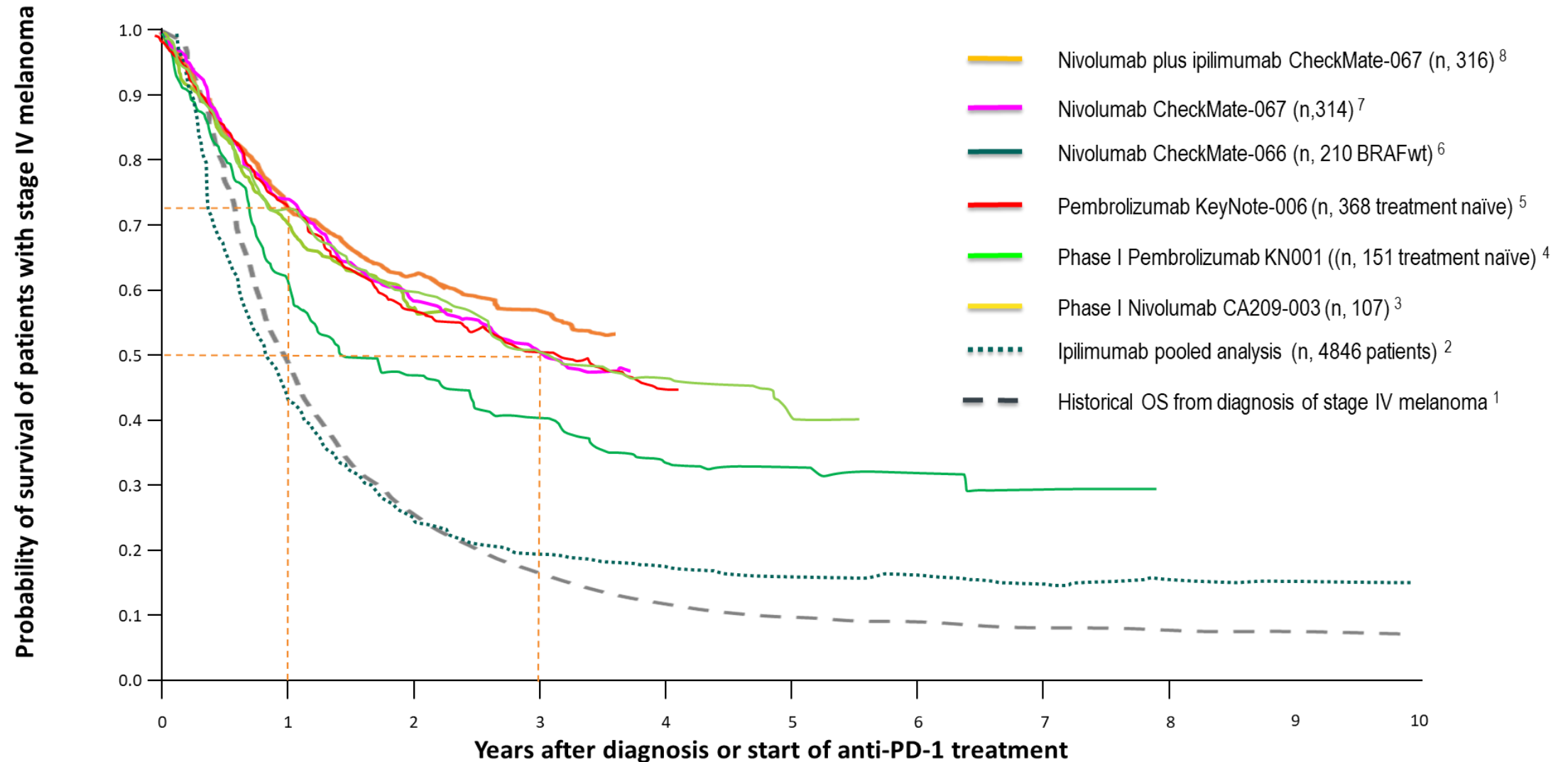
Det gäller att “lätta på bromsen”



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



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



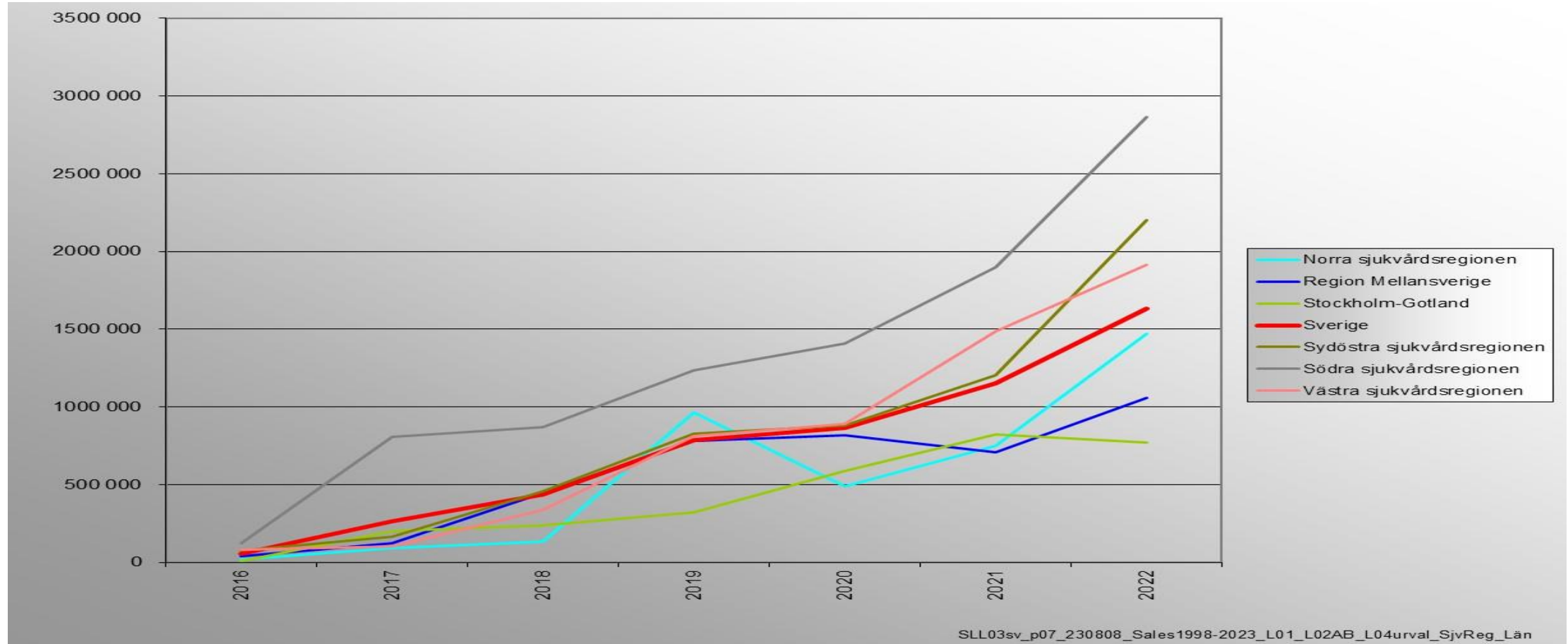
1. Balch CM et al. J Clin Oncol 2001;19:3635-3648; 2. Schadendorf et al. JCO 2015; 3. Hodi et al. AACR AM 2017; 4. Hamid et al. ASCO AM 2018; 5. Long et al. ASCO AM 2018; 6. Robert et al. NEJM 2014; 7&8. Wolchock et al. NEJM 2017

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%	Norway	40%
France	76%	Sweden	31%
UK	61%		
Italy	56%		

Användning av ipilimumab (Yervoy®) SEK/ 100 000 innevånare

2015-2016 kom ipilimumab att ersättas av PD-1 läkemedel (mindre toxicitet) men 2016 kom data som visade att ipilimumab + PD-1 läkemedel gav bäst överlevnad hos ca 1/3 av pat. Ipilimumab + PD-1, PD-L1 kombinationer har också visat sig vara den mest effektiva behandling hos en andel av pat. Med lung-, njur- och blåscancer.



SLL03sv_p07_230808_Sales1998-2023_L01_L02AB_L04urval_SjvReg_Län

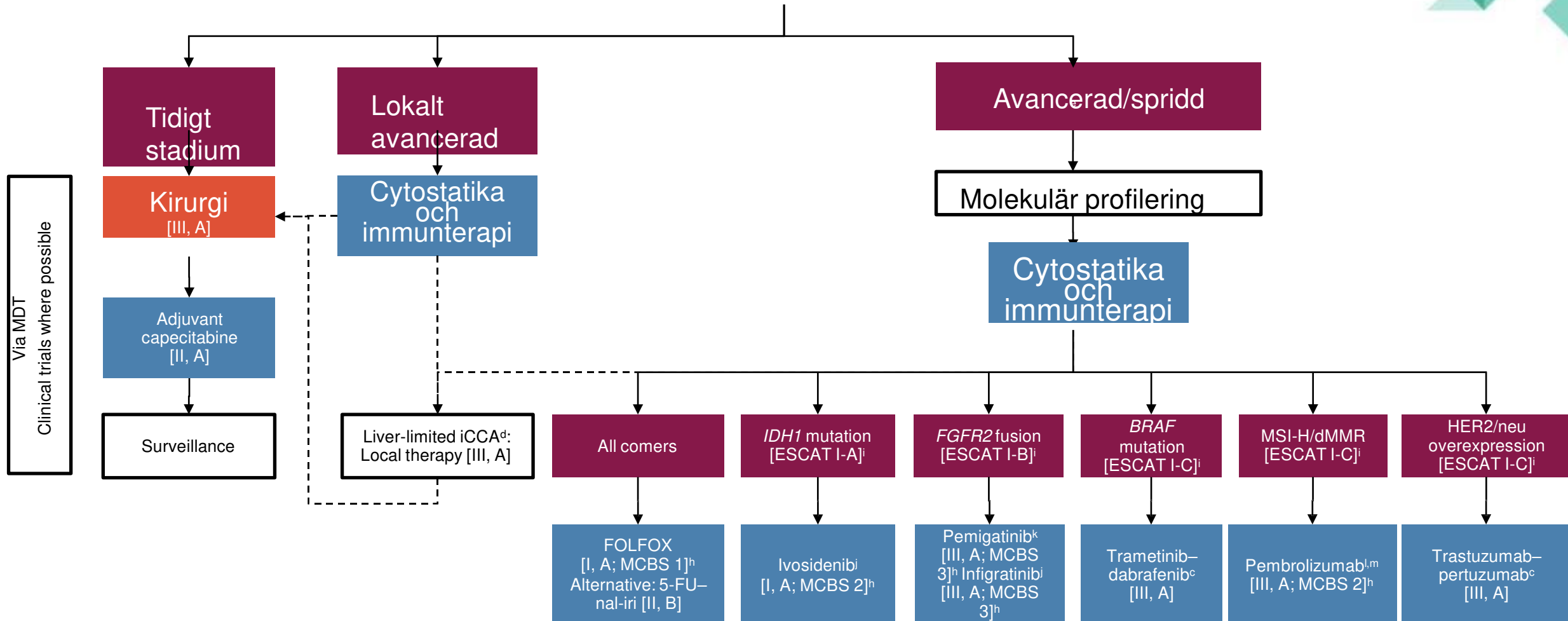
Vårdprogram för gallblåse- och gallvägscancer

Version 1.1, 2019-09-10 är den senaste versionen

- **9.5.3.2. 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.

ESMO Guidelines 2022

Gallvägscancer



Via MDT
Clinical trials where possible

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 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

Ett exempel på fördröjd introduktion

- EMA/ European Medical Agency
 - Godkänt 29/1 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) utan hänvisar att bolaget får förhandla med var och en av Sveriges 21 regioner.
- De flesta regioner vägrar testa för FGFR2 fusioner, trots att de då kunde utesluta att Pemazyre inte skulle vara till nytta för patienten
 - Notera att 10-15% av 450-500 patienter/år är FGFR2 positiva dvs ca 50 patienter/år

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

Sammanfattning

- Kirurgi i kombination med strålbehandling och/eller cellgift är idag den viktigaste hörnstenen i behandling av cancer i övre mag-tarmkanalen
- Den medicinska behandlingen av avancerade, icke operabla, tumörer i gallvägarna förändras snabbt
 - Nya målriktade läkemedel har registrerats och immunologiska läkemedel (IO) ser ut att spela en allt större roll vid behandling
- Det är av största vikt att kartlägga tumorsjukdomen så bra som möjligt via analyser av tumörvävnad eller blod (NGS teknik ser ut att spela en allt större roll)
- Introduktionen av nya cancerläkemedel innehåller flera steg i Sverige och det föreligger både fördröjningar och regionala skillnader i användning
- Patientinflytandet i de svenska cancerläkemedelsprocesserna är mkt begränsat
- Vi har en mkt svagare lagstiftning rörande patienträttigheter i Sverige jämfört med Danmark