



Kliniska studier

P-O Andersson

Ordförande i Svensk Förening för Hematologi

Hematologen

Södra Älvsborgs sjukhus Borås

Vad är egentligen en klinisk studie?

- Att systematiskt studera och utvärdera:
en ny metod
eller
ett nytt läkemedel
eller
kombination av nya/gamla läkemedel
på patienter

Vad är egentligen en klinisk studie? II

- Nödvändiga för att svara på frågor om till effekter och biverkningar
- Förutsättning för att nya läkemedel, medicintekniska produkter eller behandlingar ska godkännas, eller med andra ord:

för att de ska kunna användas i vården!

Varför är det viktigt att delta i kliniska studier?

- Bidra till ökad kunskap om sjukdomar
- Bidra till ökad kunskap om behandling
- Genomgår noggranna undersökningar
- Kanske får en bättre behandling
- Om man själv inte får någon fördel:
bidrar till något som kan vara till nytta för andra

Vad innebär det att vara med i en klinisk studie?

- Det är alltid helt **frivilligt** att delta!
- Muntlig och skriftlig information, t ex:

Syftet med forskningen

Vilken behandling kommer att ges

Hur länge pågår studien

Vad kan det finnas för biverkningar

Hur behandlas personuppgifter

Om man beslutar sig för att vara med i en studie – vad händer sen?

- Screeningperiod:

Sjukhistoria

Fysisk undersökning

Blodprover

Ofta röntgen

Oftast en benmärgsundersökning

När alla svar finns bestäms om man passar i studien

Kan man avbryta sitt deltagande i förtid?

- JA!

Man har rätt att avbryta när som helst – utan att förklara varför. Men hör av dig och berätta **att** du avbryter.

Är det biverkningar som är orsaken är det dock viktigt att du berättar det!

Hur gör man för att anmäla intresse?

- Fråga din doktor!

”Finns det någon studie som jag kan delta i?”

”Cancerstudier i Sverige”

cancercentrum.se



Samverkan | Välj region ▼

Cancerdiagnoser

Våra uppdrag

Patient och närstående

Om RCC i samverkan

→ INCA Login

Våra uppdrag / Forskning och innovation / Cancerstudier i Sverige

Forskning och innovation

Cancerstudier i Sverige ▼

Om databasen

Patientmedverkan

Registrera cancerstudie ➤

Registerforskning

Forsknings- och
innovationsprojekt ➤

Nordic collaboration cancer care ➤
pathways (in English)

Cancerstudier i Sverige – en databas med pågående kliniska studier

Cancerstudier i Sverige är en nationell databas med aktuella kliniska studier inom cancervården. I databasen finns endast studier med pågående rekrytering av patienter.

Vem som helst får söka i databasen, även om den främst vänder sig till forskare och profession inom cancervården.

Patientmedverkan i en studie

En patient som önskar delta i en forskningsstudie måste oftast uppfylla specifika kriterier i enlighet med studiens syfte. Patienten ska därför alltid kontakta sin behandlande läkare för mer information om vad som krävs för att kunna delta i den aktuella studien.

[Patientmedverkan i cancerstudier](#)

[Logga in för att administrera studier](#)

Hitta studier utifrån cancertyp, sjukhus, eller ord i svensk studietitel

Ange sökord i nedanstående fält. För varje ifyllt sökord avgränsas sökresultatet.

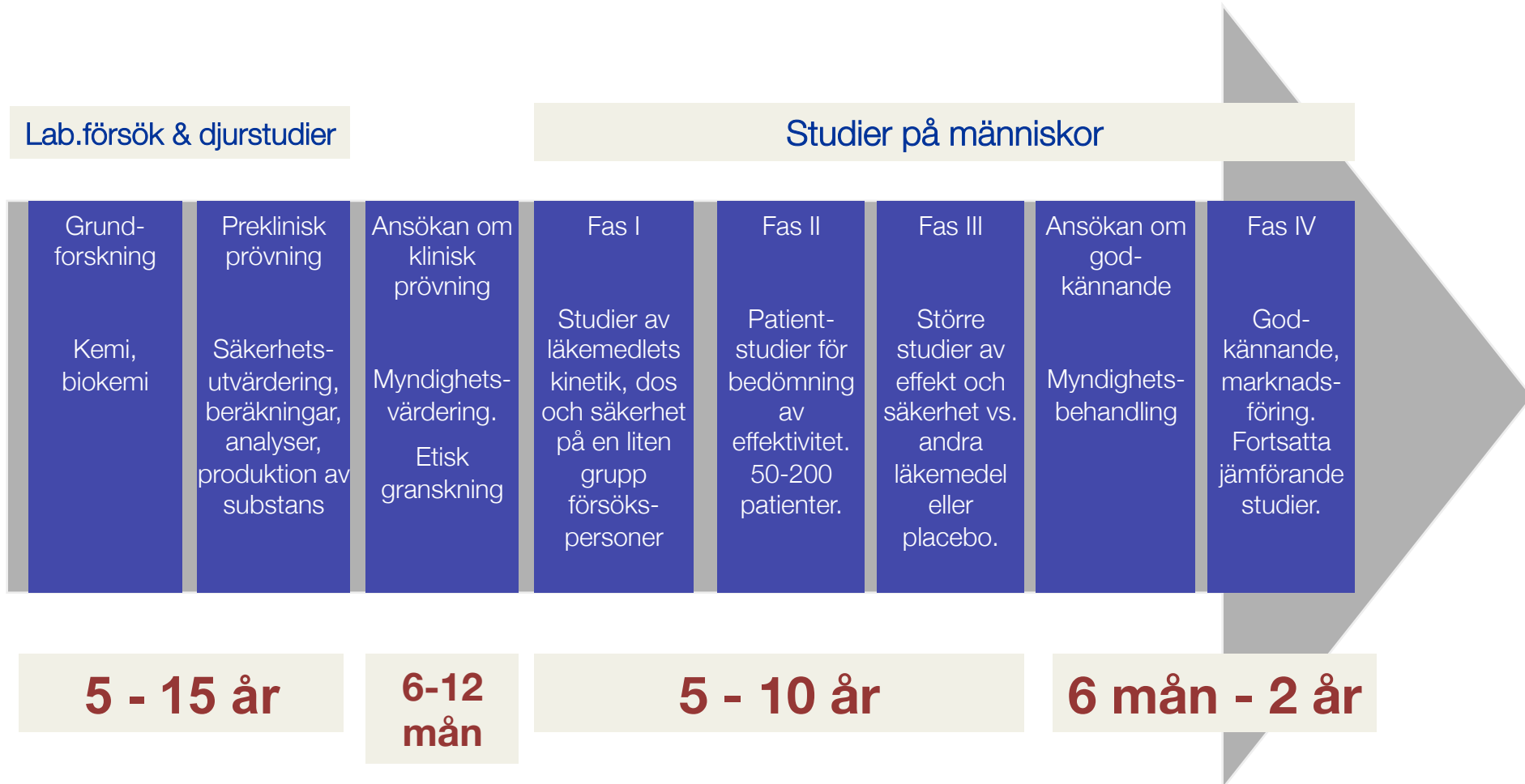
aml	Titel...	Sjukhus...
AML		

Det finns 3 studier som matchar din sökning.

Vem är ansvarig för studien?

- Det finns alltid en ansvarig prövare som är legitimerad läkare
- De har ett medicinskt och etiskt ansvar för sina patienter
- Men vem startar och driver studien?
 1. Läkemedelsföretag, dock alltid i samarbete med läkare och annan personal inom vården.
 2. Akademiska studier. Drivs av enskilda läkare.

Utveckling av nytt läkemedel



”Pre-klinisk” fas – innan patienter behandlas

- Grundforskning (biokemi, kemi, patologi)
- Substans...
- In vitro (t.ex. cell-linjer)
- Djurstudier (biverkningar, ev. effekter)

A DERIVATIVE OF STAUROSPORINE (CGP 41 251) SHOWS SELECTIVITY FOR PROTEIN KINASE C INHIBITION AND *IN VITRO* ANTI-PROLIFERATIVE AS WELL AS *IN VIVO* ANTI-TUMOR ACTIVITY

Thomas MEYER^{1,3}, Urs REGENASS¹, Dorian FABBRO², Enrica ALTERI¹, Johannes RÖSEL¹, Marcel MÜLLER¹, Giorgio CARAVATTI¹ and Alex MATTER¹

¹Research Department, Pharmaceuticals Division, CIBA-GEIGY Ltd., CH-4002 Basel; and ²Laboratory of Biochemistry-Endocrinology, Department of Research and Department of Gynecology and Obstetrics, University Clinic Medical School, CH-4031 Basel, Switzerland.

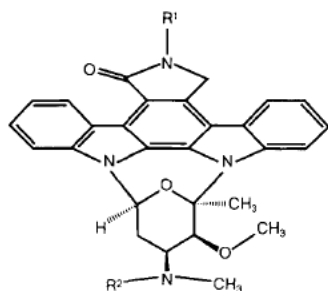
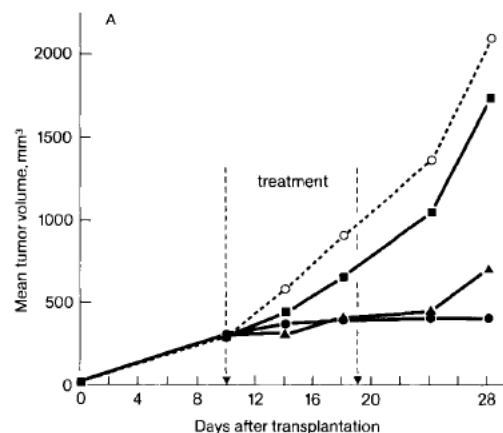


FIGURE 1 - Structures of staurosporine and its derivatives. R¹ = R² = H: Staurosporine; R¹ = H, R² = Benzoyl: CGP 41 251; R¹ = Benzyl, R² = Benzoyl: CGP 42 700.



Fas I

- “First in man”
- Mindre antal patienter: 10-25 st
- Ofta för patienter där det inte finns annan behandling
- Målsättningar:
 1. **Vilken dos ska vi ge?** – maximal tolerabel dos?
 2. **Är det säkert att ge?**

Toxicitet – “Dose limiting toxicity”,
dvs hur hög dos “tål” patient/försökpersonen
innan begränsande biverkningar uppkommer?

Kinetik (hur det bryts läkemedlet ner i kroppen?)
 3. (Effekt???)

Är det säkert att vara med i en klinisk studie?

Välkontrollerat:

- Läkemedelsverket måste godkänna
- Etikprövningsnämnden måste godkänna
- GCP (internationellt regelverk) måste följas
- Lagar måste följas (t ex Läkemedelslagen, Patientjournalagen, Sekretesslagen, Personuppgiftslagen, Biobankslagen)
- Oftast fler undersökningar och kontroller än ”normalt”

Men vad hände i London 2006?

- En ny immunmodulerande medicin:
Therelizumab – en antikropp riktad mot CD28
Fas I-studie
6 friska män



Principer för doseskalering

- 3 (-6) patienter per dosnivå
- Observationstid före nästa dosnivå
- Nya patienter vid varje dosnivå
- Om toxicitet uppkommer: 6 patienter
- Rekommenderad dos för Fas II –
incidensen av DLT $< 33\%$

Phase I and Pharmacokinetic Study of PKC412, an Inhibitor of Protein Kinase C

By D.J. Propper, A.C. McDonald, A. Man, P. Thavas, F. Balkwill, J.P. Braybrooke, F. Caponigro, P. Graf, C. Dutreix, R. Blackie, S.B. Kaye, T.S. Ganesan, D.C. Talbot, A.L. Harris, and C. Twelves

Table 2. Patient Characteristics

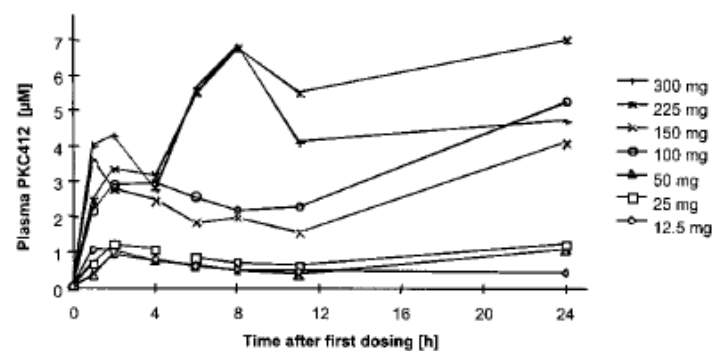
Characteristics	No. of Patients
Total	32
Age, years	
Median	62
Range	36-76
Male	16
Female	16
WHO performance status	
0	11
1	21
Site of primary tumor	
Colon	11
Adenocarcinoma unknown primary	4
Breast	3
Melanoma	2
Others	12
Previous treatment	
Chemotherapy	30
Radiotherapy	14
Neither	2

Abbreviation: WHO, World Health Organization.

Table 1. Principle Toxicities of Study: Number of Patients Experiencing Toxicity per Dose Group

Total Daily Dose (mg)	Total	No. of Patients											
		Nausea			Vomiting			Diarrhea			Lethargy/Fatigue		
		Grade			Grade			Grade			Grade		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
12.5*	3	2	0	1	2	1	0	0	0	0	0	2	1
25†	3	1	0	0	1	0	0	0	0	0	3	0	0
50†	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	
100†	3	0	0	1	1	1	0	2	0	0	2	0	1
150†	4	3	0	0	0	1	1	0	2	0	0	0	1
225†	9	3	5	0	4	3	0	2	2	0	2	3	2
300†	7	1	3	1	1	2	1	2	5	0	1	0	1

PHASE I STUDY OF THE PKC INHIBITOR PKC412



Conclusion: PKC412 can be safely administered by chronic oral therapy, and 150 mg/d is suitable for phase II studies. The pharmacokinetics and lack of conventional toxicity indicate that pharmacodynamic measures may be additionally needed to optimize the drug dose and schedule.

Effekt?

Two patients with cholangiocarcinoma were treated in this study; one at a low dose (25 mg/d) and the other at a high dose (300 mg/d). The first patient attained a partial response. Before commencing PKC412, this patient had clear evidence of progressive disease both on and off conventional fluorouracil-based chemotherapy. The second patient attained stable disease, having had progressive disease with conventional cytotoxic agents. Whether PKCs

Fas II

- Större antal patienter: 30-150 st
- Målsättningar:
 1. **Har det effekt?** Svarar patienten?
Hur länge svarar patienten?
Överlevnad
 2. **Är det säkert?**
- Skäl till att gå vidare till Fas III?

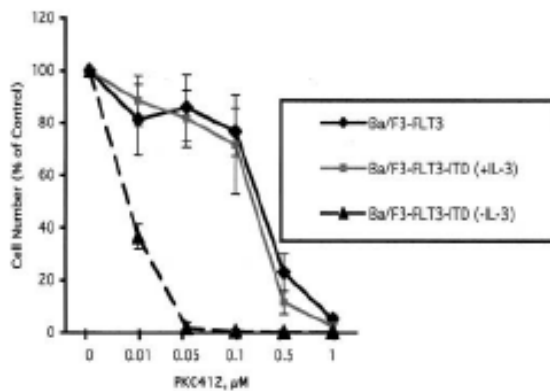
Men hur funkcar PKC412 vid AML??

ARTICLE

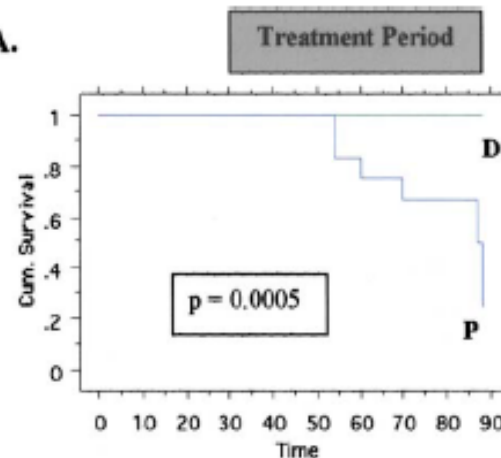
Inhibition of mutant FLT3 receptors in leukemia cells by the small molecule tyrosine kinase inhibitor PKC412

Ellen Weisberg,^{1,5} Christina Boulton,^{2,5} Louise M. Kelly,² Paul Manley,³ Dorian Fabbro,³ Thomas Meyer,³ D. Gary Gilliland,^{1,2} and James D. Griffin^{1,2,4}

B 48 Hour Treatment



A.



Fas II-studie med PKC412 vid AML

CLINICAL OBSERVATIONS, INTERVENTIONS, AND THERAPEUTIC TRIALS

Patients with acute myeloid leukemia and an activating mutation in FLT3 respond to a small-molecule FLT3 tyrosine kinase inhibitor, PKC412

Richard M. Stone, Daniel J. DeAngelo, Virginia Klimek, Ilene Galinsky, Eli Estey, Stephen D. Nimer, Wilson Grandin, David Lebwohl, Yanfeng Wang, Pamela Cohen, Edward A. Fox, Donna Neuberg, Jennifer Clark, D. Gary Gilliland, and James D. Griffin

Table 1. Patient characteristics

Sex, M/F	14/6
Median age, y (range)	62 (29-78)
Diagnosis	
Refractory AML	7
Relapsed AML	10
MDS	1

Fourteen of the 20 patients (70%; 90% CI, 49%-86%) achieved greater than a 50% reduction in the peripheral blast count compared to baseline values. In 7 of these 14, at least a 2-log reduction in peripheral blast count lasting for at least 4 weeks was seen. For

Fas III

- Jämföra ny behandling med standardbehandling
- Randomiserad (lottning)
- Multicenter
- Skäl för registrering av nytt läkemedel?
- Lite striktare inklusions/exklusionskriterier
- Större patientgrupper (100-tals patienter per behandlingsgrupp)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

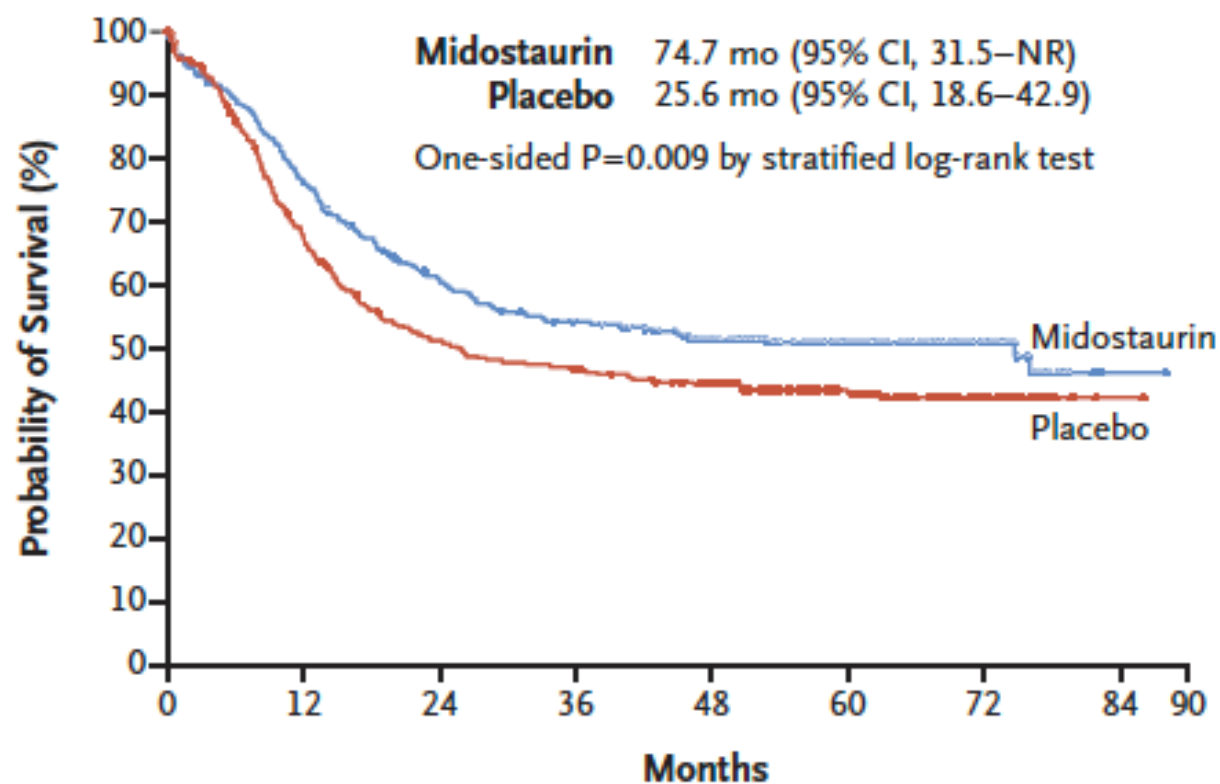
Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a *FLT3* Mutation

R.M. Stone, S.J. Mandrekar, B.L. Sanford, K. Laumann, S. Geyer, C.D. Bloomfield, C. Thiede, T.W. Prior, K. Döhner, G. Marcucci, F. Lo-Coco, R.B. Klisovic, A. Wei, J. Sierra, M.A. Sanz, J.M. Brandwein, T. de Witte, D. Niederwieser, F.R. Appelbaum, B.C. Medeiros, M.S. Tallman, J. Krauter, R.F. Schlenk, A. Ganser, H. Serve, G. Ehninger, S. Amadori, R.A. Larson, and H. Döhner

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.

Characteristic	All Patients (N = 717)	Midostaurin Group (N = 360)	Placebo Group (N = 357)	P Value*
Age at trial entry — yr				0.22
Median	47.9	47.1	48.6	
Range	18.0–60.9	19.0–59.8	18.0–60.9	
Female sex — no. (%)	398 (55.5)	186 (51.7)	212 (59.4)	0.04

A Median Overall Survival



9.3.2 Generellt om val av cytostatika i primärbehandling

Rekommendation:

- Hypometylerande behandling med azacitidin vid AML [66] är ett alternativ för patienter som inte är aktuella för induktionsbehandling, främst p.g.a. hög ålder i kombination med högriskcytogenetik och samsjuklighet.
- Midostaurin (Rydapt) bör ges dag 8–21 i tillägg till vårdprogrammets induktions- och konsolideringskurer hos patienter upp till cirka 70 år med FLT3-ITD eller FLT3-TKD. Vi rekommenderar inte underhållsbehandling med midostaurin utanför en klinisk studie, se [Bilaga V](#). Doseringen är kapsel Rydapt 25 mg 2+2 dag 8-21. Observera i FASS de dosjusteringar/dosuppehåll som kan behöva göras under induktions- och konsolideringsfas. Gäller vid lunginfiltrat, förlängt QTc-intervall och vid annan grad 3/4 icke-hematologisk toxicitet. Det finns inga rapporter om erfarenheter av midostaurin tillsammans med DA doserat enligt svenska riktlinjer varför vi rekommenderar att man rapporterar toxicitet i INCA:s behandlingsblankett.
- Gemtuzumab ozogamicin (GO) bör ges dag 1 i första induktionskuren hos patienter med nyupptäckt de novo AML av typen CBF-AML.

Fas IV

- **Avsikt:**

Följa upp säkerheten efter registrering

Mycket stora grupper (1000-tals patienter) –
ska spegla “den generella patientpopulationen”

Frågor?