

ALASCCA

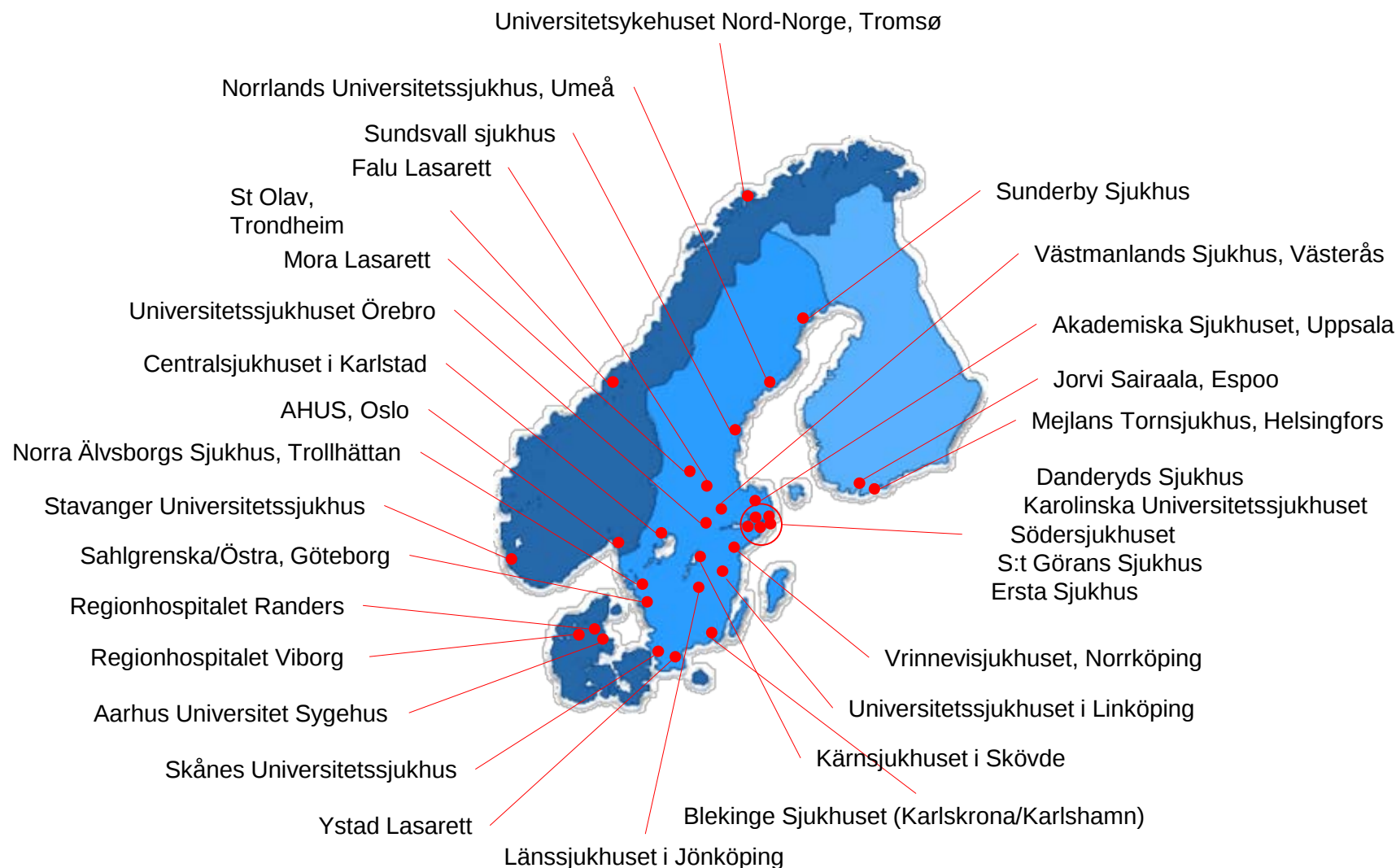
En randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie med ASA behandling vid tjock- och ändtarmscancer hos patienter med mutationer i PI3K signalvägen

Prövarmöte 2020-12-04
Slutlig dimensionering

Agenda

- Status ALASCCA
- Beräkningar
- Slutlig dimensionering - tidsplan
- CITCCA

ALASCCA är en pan-Nordisk studie med 32 kliniker i Sverige, Norge, Finland och Danmark



ALASCCA per 20-12-04

- Antal inkluderade ca 3446
- Mutationsfrekvens ca 30% totalt
- Ca 50% av muterade patienter blir randomiserade
- Antal randomiserade 529 (132/arm)
- Konvertering antal genetiska analyserade till randomiserad ca 15-17%

Faktorer att beakta inför slutförandet

- Tiden (extern validitet, etiska aspekter)
- Genomförbarhet
- Externa faktorer (läs pandemi)
- Total kostnad
- Ansvar mot finansiärer
- Ansvar gentemot studiepatienter, framtida patienter
- Vetenskapliga värdet och kvalitet
- Kommande studier
-

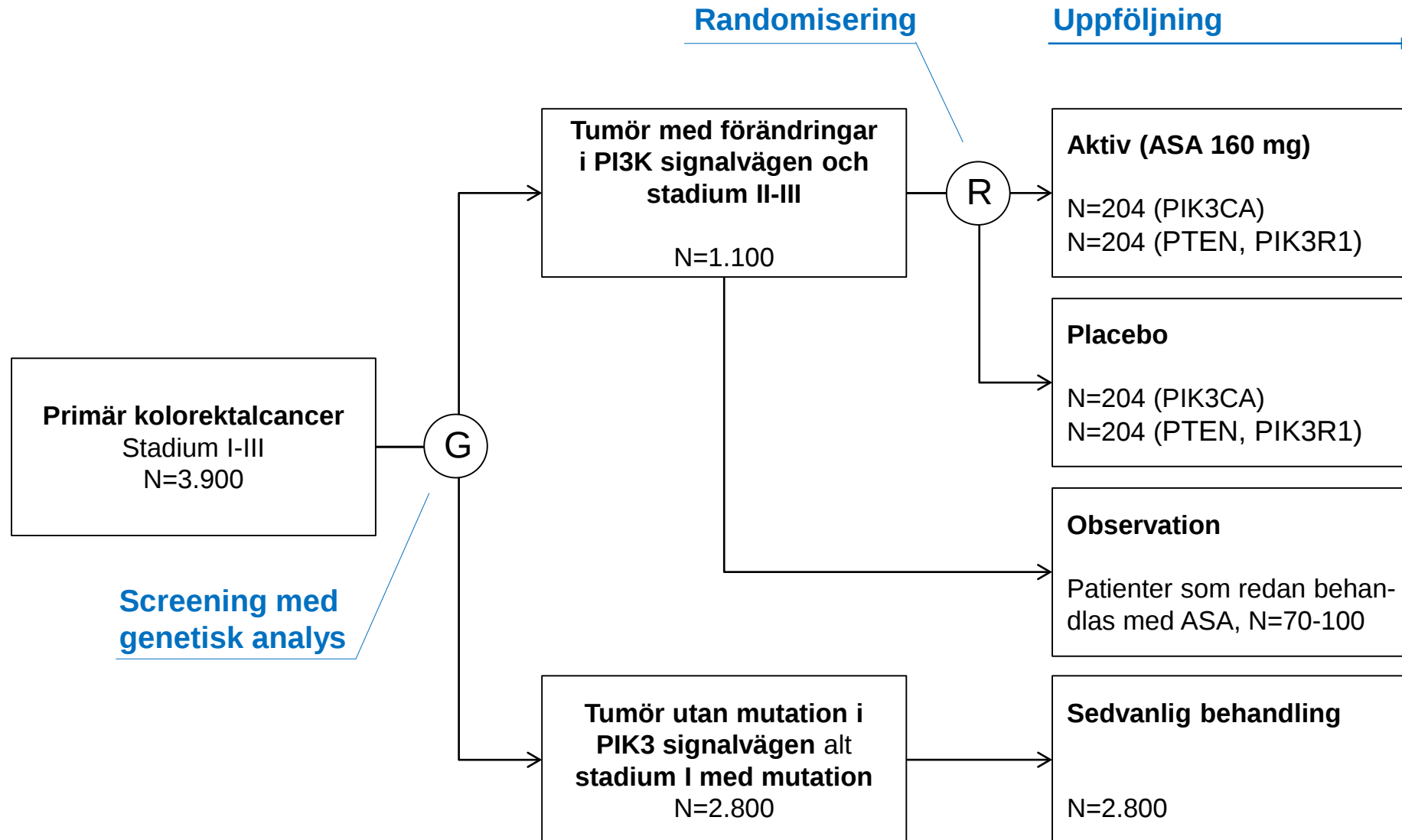
Budget

- 32 MSEK VR
- Donation 10 MSEK
- Övriga tillskjutna medel ca 3 MSEK
- Genetiska analyser driver kostnaden
- Löner, tillverkning av placebo, om-märkning av läkemedel osv

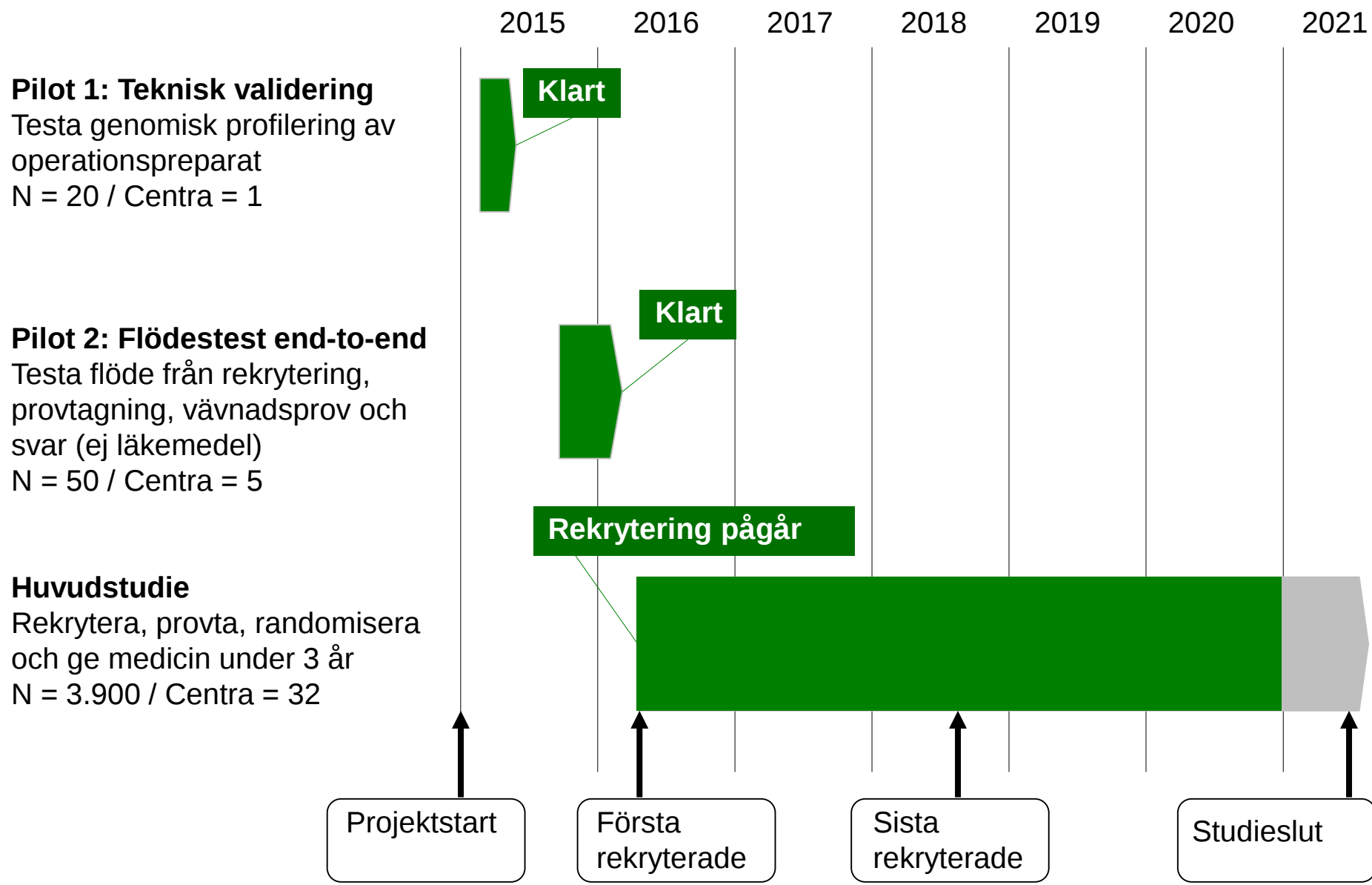
Ursprünglig dimensionierung

- Primary endpoint: TTR.
- Power was set to 80%, total follow-up to 36 months and significance level to 0.05 (two-sided). Assuming an exponential recurrence distribution, a three-year recurrence-free survival among placebo treated patients of 75%, and a recurrence Hazard Ratio (HR) of 0.50 for patients treated with ASA as compared to placebo, 204 patients need to be randomized in each group with an estimated 20% drop-out rate.
- If 12% of the patients screened have hotspot mutations (exon 9 and 20) in *PI3KCA* a total of 3900 patients will be needed to be screened. This also includes approximately 15 % of the patients that will be excluded due to tumor stage 1. The estimated number can be changed after the first 1000 patients have been included when better estimated on drop-out and mutation rate in *PIK3CA* are available.
- 204 pat vardera arm

ALASCCA består av tre steg; screening, randomisering och uppföljning

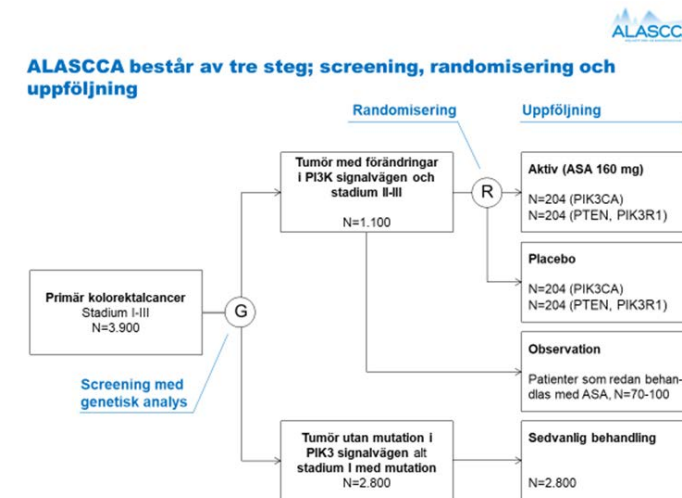


Ursprungliga tidsplanen (från 2015)



Aktuella data

- Drop out lika mellan armarna (placebo/aktiv)
- Lika mutationsfrekvens typ A och B , ca 15%
- Ca 20 pat/vecka screenas för mutation



Ny powerberäkning

- Enligt data från Osterman och Glimelius* uppskattas den genomsnittliga andelen med återfall efter 3 år i placebogrupper till 18%.
- Vi uppskattar den detekterbara risksänkningen i den aktiva armen under antagandet att man har rekryterat 150 patienter till var och en av de fyra armarna och under antagandet att inga patienter är censurerade, dvs ingen censurering pga interkurrent dödlighet eller "lost to follow-up", respektive 10 procents bortfall p g a censurering.

*Recurrence Risk After Up-to-Date Colon Cancer Staging, Surgery, and Pathology: Analysis of the Entire Swedish Population. Osterman E, Glimelius B. Dis Colon Rectum. 2018 Sep;61(9):1016-1025.

Ny powerberäkning

- I tabell 2 visas den detekterbara risken enligt 3 scenarier:
 - 1) jämförelse av respektive arm (150 vs 150) (PIK3CA hotspot)
 - 2) mutationsgrupperna poolas i både aktiv och placebo (300 vs 300)
PIK3CA hotspot + experimentella mut (PTEN, PIK3R1)
 - 3) jämförelse där placeboarmarna kan poolas mot PIK3CA aktiv (150 vs 300)

Tabell 2. Detekterbara riskförändringar vid 5% signifikansnivå (tvåsidigt test) och med 80% statistisk styrka.

Bortfall (%)	N aktiv	N placebo	Återfall placebo (%)	Detekterbar återfallsfrekvens aktiv (%)	Relativ risk
0	150	150	18	7,4	0,41
0	300	300	18	10,1	0,56
0	150	300	18	8,6	0,48
10	135	135	18	7,0	0,38
10	270	270	18	9,8	0,54
10	135	270	18	8,2	0,46

Ny powerberäkning

- I tabell 2 visas den detekterbara risken enligt 3 scenarier:
 - 1) jämförelse av respektive arm (150 vs 150) (PIK3CA hotspot)
 - 2) mutationsgrupperna poolas i både aktiv och placebo (300 vs 300)
PIK3CA hotspot + experimentella mut (PTEN, PIK3R1)
 - 3) jämförelse där placeboarmarna kan poolas mot PIK3CA aktiv (150 vs 300)

Tabell 2. Detekterbara riskförändringar vid 5% signifikansnivå (tvåsidigt test) och med 80% statistisk styrka.

Bortfall (%)	N aktiv	N placebo	Återfall placebo (%)	Detekterbar återfallsfrekvens aktiv (%)	Relativ risk
0	150	150	18	7,4	0,41
0	300	300	18	10,1	0,56
0	150	300	18	8,6	0,48
10	135	135	18	7,0	0,38
10	270	270	18	9,8	0,54
10	135	270	18	8,2	0,46

Beslut styrgrupp 20-10-19

- Ändra dimensionering
- **600 randomiserade dvs 150/arm (= ca 3750 screenade)**
- Estimerat stopp inkludering **maj/juni 2021***

*Sista inklusion maj/juni. Då har vi marginal, det tar tid mellan screening, op, analys och randomisering.

Sista randomisering måste ske 31/08/2021

Realism?

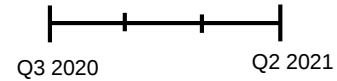
- Maj/Juni 2021 realistiskt stänga för inklusion? :

500 patienter till, 15/vecka - 33 fulla veckor till Q2 2021 (juni)

500 patienter till, 20/vecka- 25 fulla veckor till Q2 2021 (april)

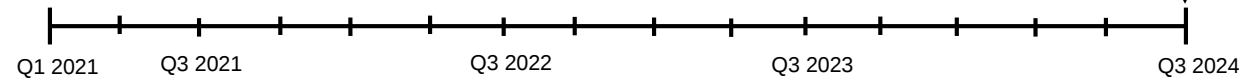
Tidslinje slutförande (nov 2020)

Inklusion Q2 2020



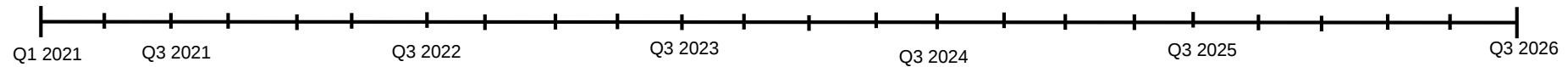
Validera + inhämta data 3 år
Patientinformation och
kodbrytning.

Uppföljning tre år efter rand, primär endpoint Q 2023



Validera +inhämta data 5 år

Sekundär endpoint Q2 2025



Sammanfattningsvis

- Slutlig dimensionering: 600 randomiserad patienter
- Tentativt stopp datum för inklusion april-juni 2021
- Varje patient med muterad tumör extremt värdefull

Följ nedräkningen : <https://ki.se/mmk/nyheter-alascca>

Antal patienter kvar att randomisera:

71

CITCCA – CIRCulating Tumour DNA in Colorectal CAncer



CITCCA- Circulating Tumour DNA in Colorectal Cancer

- Fragment från tumören cirkulerar i blodet- innehåller DNA från tumören (ctDNA)
 - Kan mätas i vanligt blod prov
 - Prognostisk och prediktiv biomarkör
 - Indikerar kvarvarande tumör efter behandling
→ Hos alla eller hos nästan alla?
-

CITCCA- Pilot

Teknik, dimensionering och design (n=300 pat)

- Fungerar vår upparbetade infrastruktur samt framtagna teknologi att analysera ctDNA prospektivt på många patienter?
 - Hur ofta detekteras ctDNA baseline, cirka 4-6 veckor, 3 mån, 6 mån, 1 och 2 år efter kurativ operation?
 - Hur vanligt är det i olika stadier?
 - Hur många blir negativa om positiva preoperativt?
 - Hur stor är risken för recidiv hos patienter med positivt ctDNA ca 4 veckor efter operationen?
-

Medverkande center, pilot (högvolym rekrytering ALASCCA krav)

Q4 2020

- SöS
- DS
- Ersta
- KS
- St Göran

Q1 2021

- Skövde
- Göteborg
- AHUS, Oslo

Inklusion

- Patienter tillfrågas samtidigt som om deltagande i ALASCCA (screening för mutation), kolon-och rektalcancer stadium I-III
- Extra blodprov (3 rör á 10 ml/tillfälle)
- Sparas KI Biobank (tillsammans med övriga prover)
- Analys i efterhand
- Svaras ej ut - dvs ingen påverkan på patientens behandling
- ALASCCA i övrigt enl.protokoll