

# ALASCCA

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

Prövarmöte 2017-08-23  
Elite Stora Hotell, Jönköping

# Agenda

Introduktion

Rational och bakgrund

Status

Nyheter och viktig information

Det goda exemplet

Kaffepaus

Tips-and-tricks

Avslutning – take home message

# Agenda

Introduktion

**Rational och bakgrund**

Status

Nyheter och viktig information

Det goda exemplet

Kaffepaus

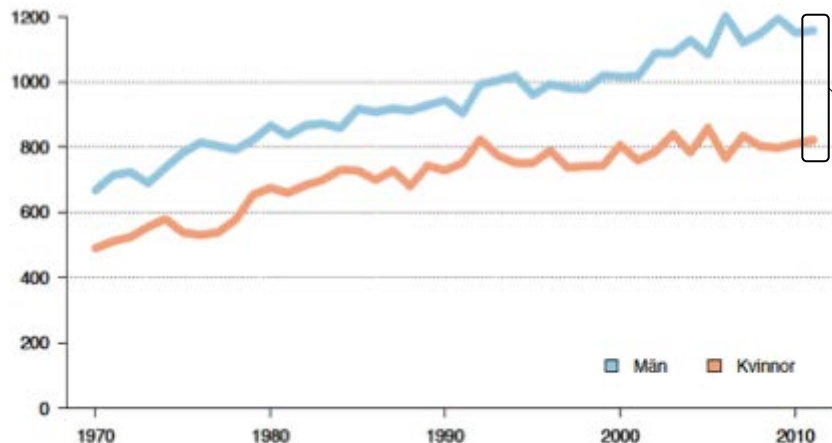
Tips-and-tricks

Avslutning – take home message

# Kolorektalcancer i Sverige

## Antal fall i Sverige

### Rektalcancer



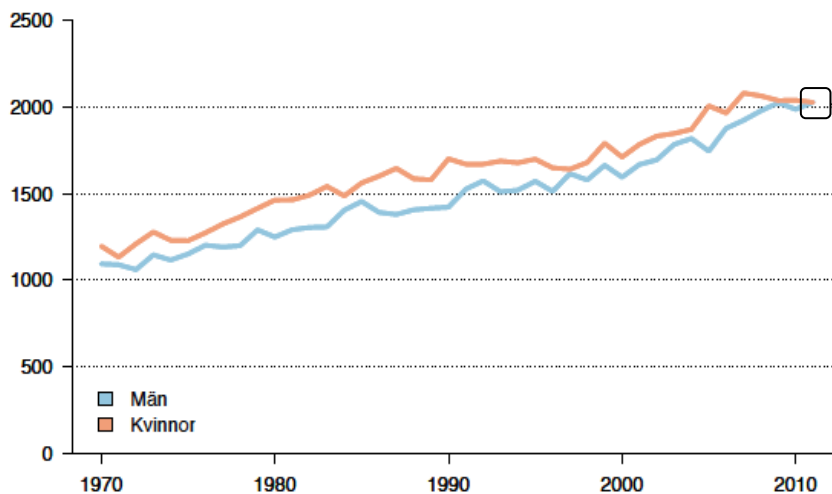
**2.099**

M: 1.242

+

K: 858

### Koloncancer



**4.057**

M: 2.026

+

K: 2.031

## Genetiken kring kolorektalcancer är endast delvis känd

**Välkänd progression** från adenom till cancer

Ärftliga cancrar: står för 10-15%. Nedärvda kända mutationer hos ca 5%

Förvärvade mutationer: **BRAF, KRAS, NRAS undersöks vid metastatisk sjukdom** för att styra behandling

**Ingen prediktiv markör** används idag för adjuvant behandling

(Nya vårdprogrammet **MSI-testning** för högriskgrupper stadium II)

## Lågdos ASA kan minska mortaliteten i kolorektalcancer för tumörer med mutationer i PI3K-signalvägen

### ASA

- Världens mest välbeprövade läkemedel
- Billigt


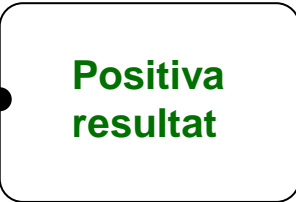




### Lågdos ASA

- Minskar risken för polyper
- Minskar risken för kolorektalcancer
- Minskar risken för återfall i kolorektalcancer

### Möjlig mekanism

1. ASA hämmar COX-2 uttryck
2. COX-2 är överuttryckt i tumör
3. PI3K mutation leder till överuttryck av COX-2
4. 20-30% av kolorektalcancer har förändring i PI3K-signalvägen
5. Mutationer i PIK3CA (15-20%) kan predicera svar på ASA

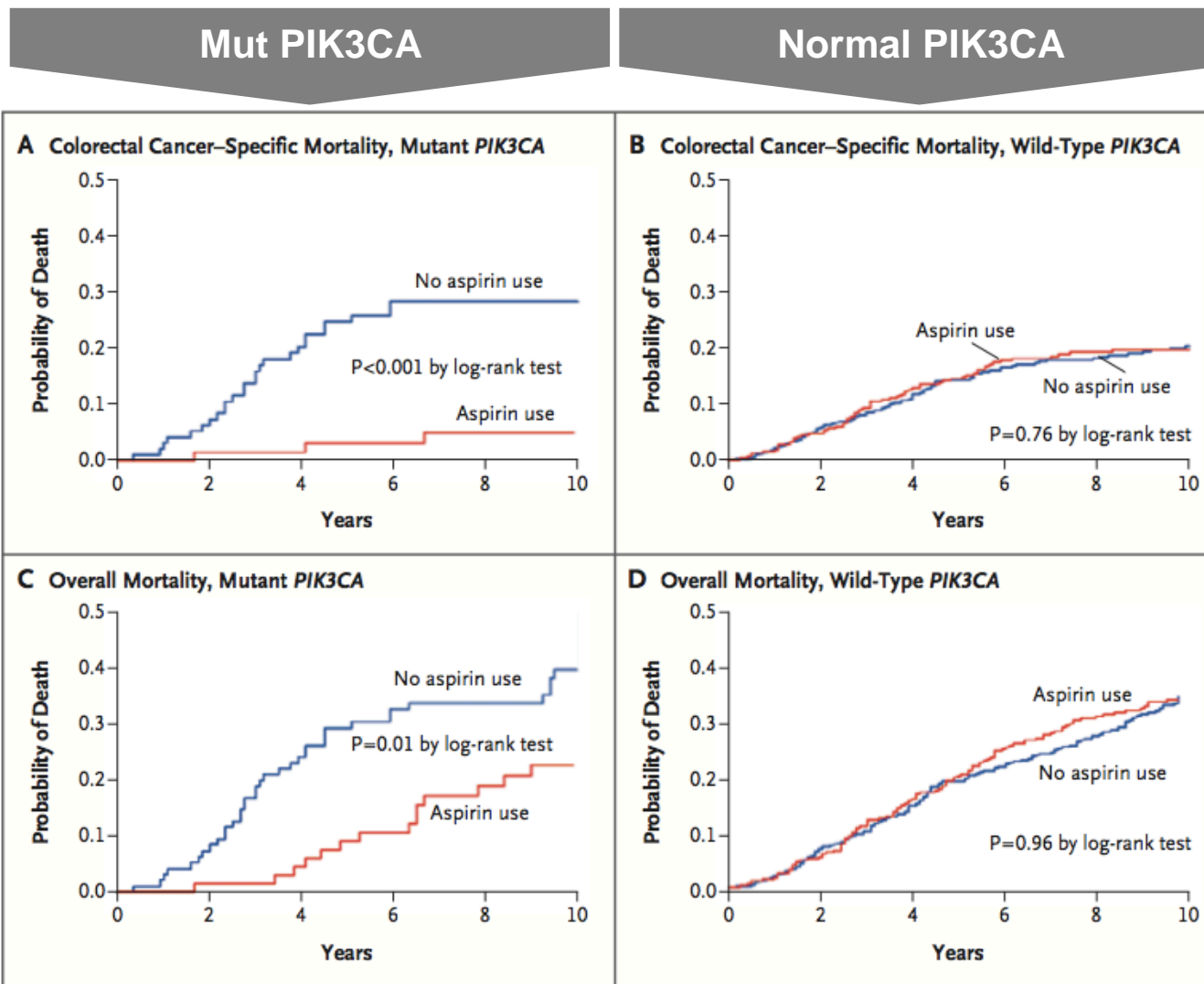
# Flera studier indikerar att lågdos ASA kan minska mortaliteten i kolorektalcancer för tumörer med mutationer i PIK3-signalvägen

Studie	Design	N	PIK3CA	Relativ risk		
				RFS	Overall	
 Liao et al 2012	Retrospektiv	964	17%	0,18 (0.06-0.61)	0,84 (0.31-0.94)	
 Domingo et al 2013	Retrospektiv	896	12%	0,11 (0.01-0.83)	-	
 Reimers et al 2014	Retrospektiv	999	15%	-	0,73 (0.33-1.63)	
 Kothari et al 2014	Retrospektiv	1.487	12%	0,60	0,96	

Ej signifikant

# Mortalitet hos patienter med kolorektalcancer

Användning av aspirin efter diagnos  
(Liao et al 2012)





## Störst effekt hos ASA naiva patienter och hos de med kraftigt COX-2 uttryck i tumören

### Multivariate adjusted Hazard Ratio

#### CRC specific mortality

#### Overall mortality

		CRC specific mortality	Overall mortality
Aspirin non-users prediagnosis	719	0.53 (0.33-0.86)	0.68 (0.51-0.92)
COX-2 positive tumors	314	0.39 (0.20-0.76)	0.62 (0.42-0.93)
COX-2 negative tumors	145	1.22 (0.36-4.18)	1.05 (0.55-2.02)

## Hypotes

Patienter med diagnostiserad kolorektal cancer med somatiska mutationer i PI3K-signalvägen har en kraftigt förbättrad överlevnad om de adjuvant behandlas med lågdos Acetylsalicylsyra (ASA)

ALASCCA studerar om det blir någon skillnad i antalet återfall i kolorektalcancer efter 3 års behandling med ASA eller placebo

## ALASCCA Studiedesign

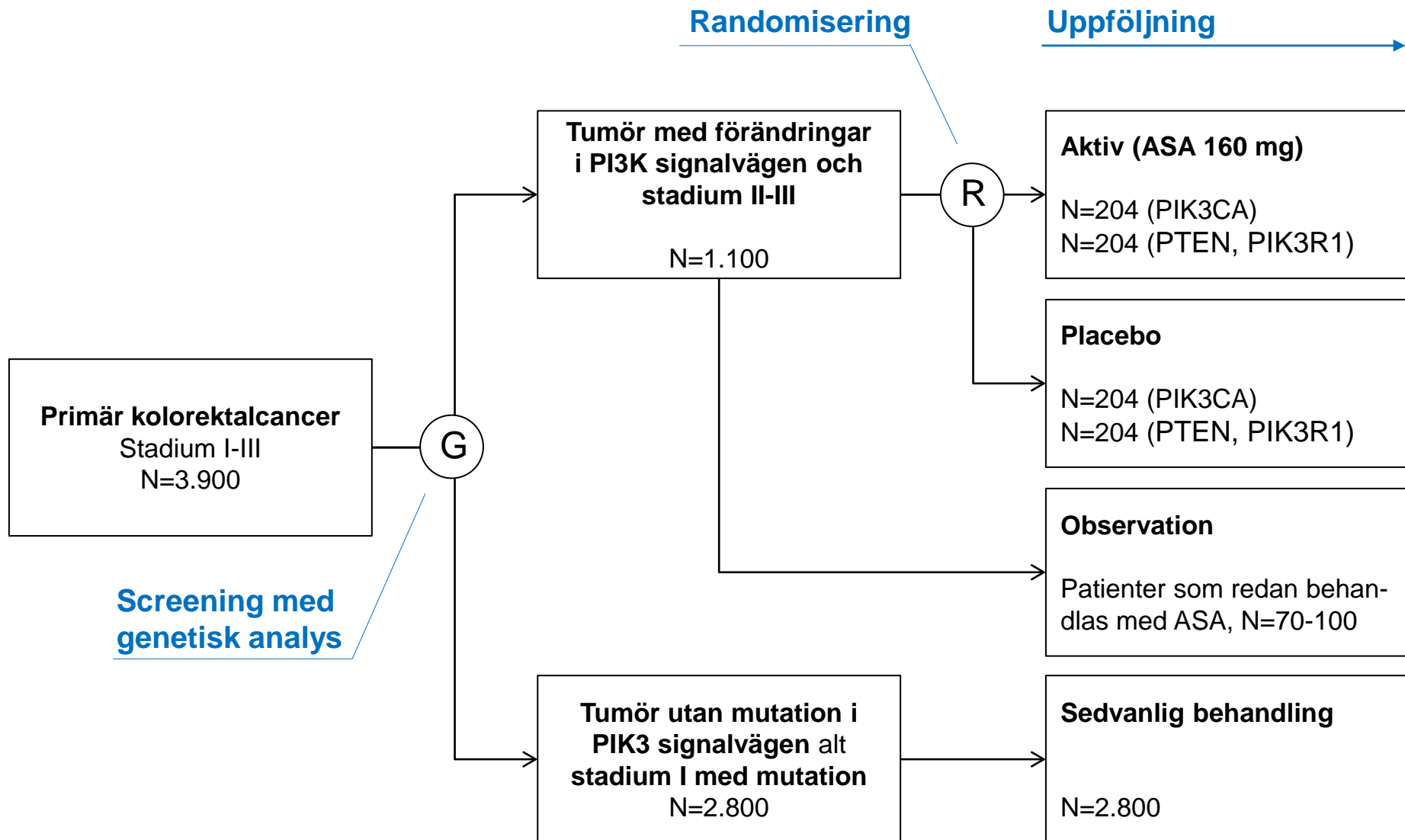
Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad

Acetylsalicylsyra i lågdos eller placebo ges under 3 år

Primär utfallsvariabel återfall i kolorektalcancer

Sekundära utfallsvariabler är sjukdomsfri överlevnad, totalöverlevnad och biverkningsprofil

# ALASCCA består av tre steg; screening, randomisering och uppföljning



# Agenda

Introduktion

Rational och bakgrund

**Status**

Nyheter och viktig information

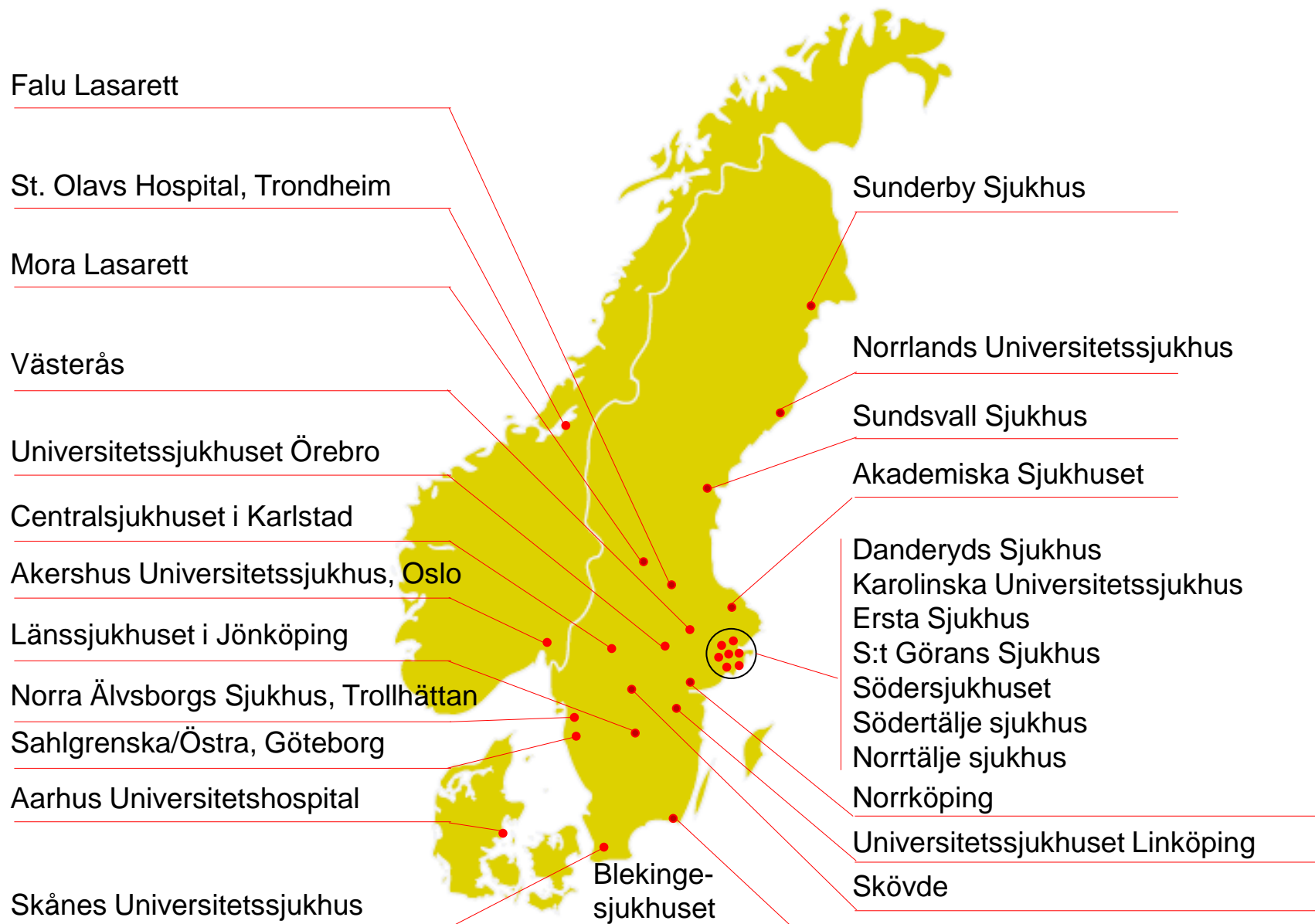
Det goda exemplet

Kaffepaus

Tips-n-tricks

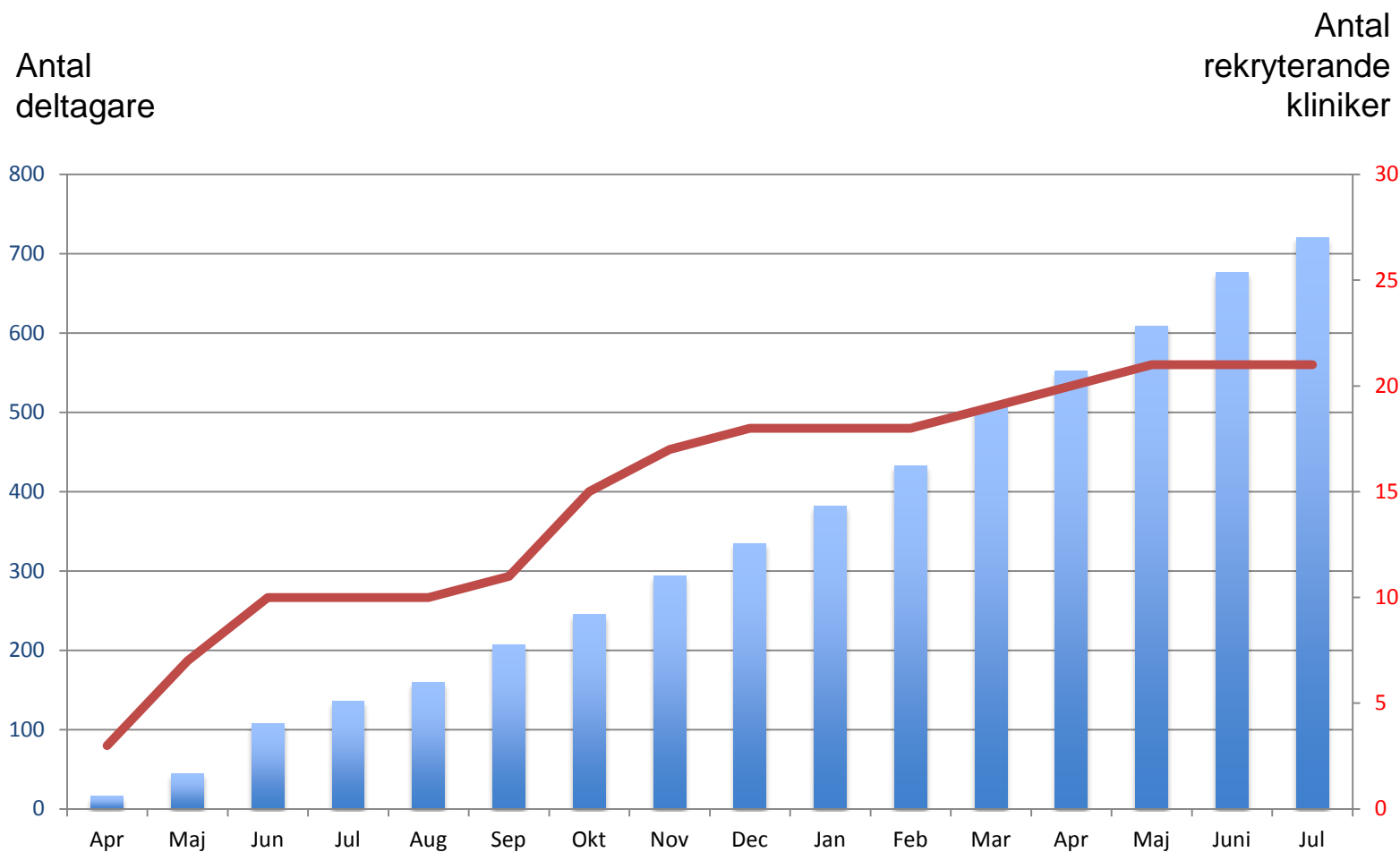
Avslutning – take home message

## 27 kliniker i Sverige, Norge och Danmark är med i ALASCCA



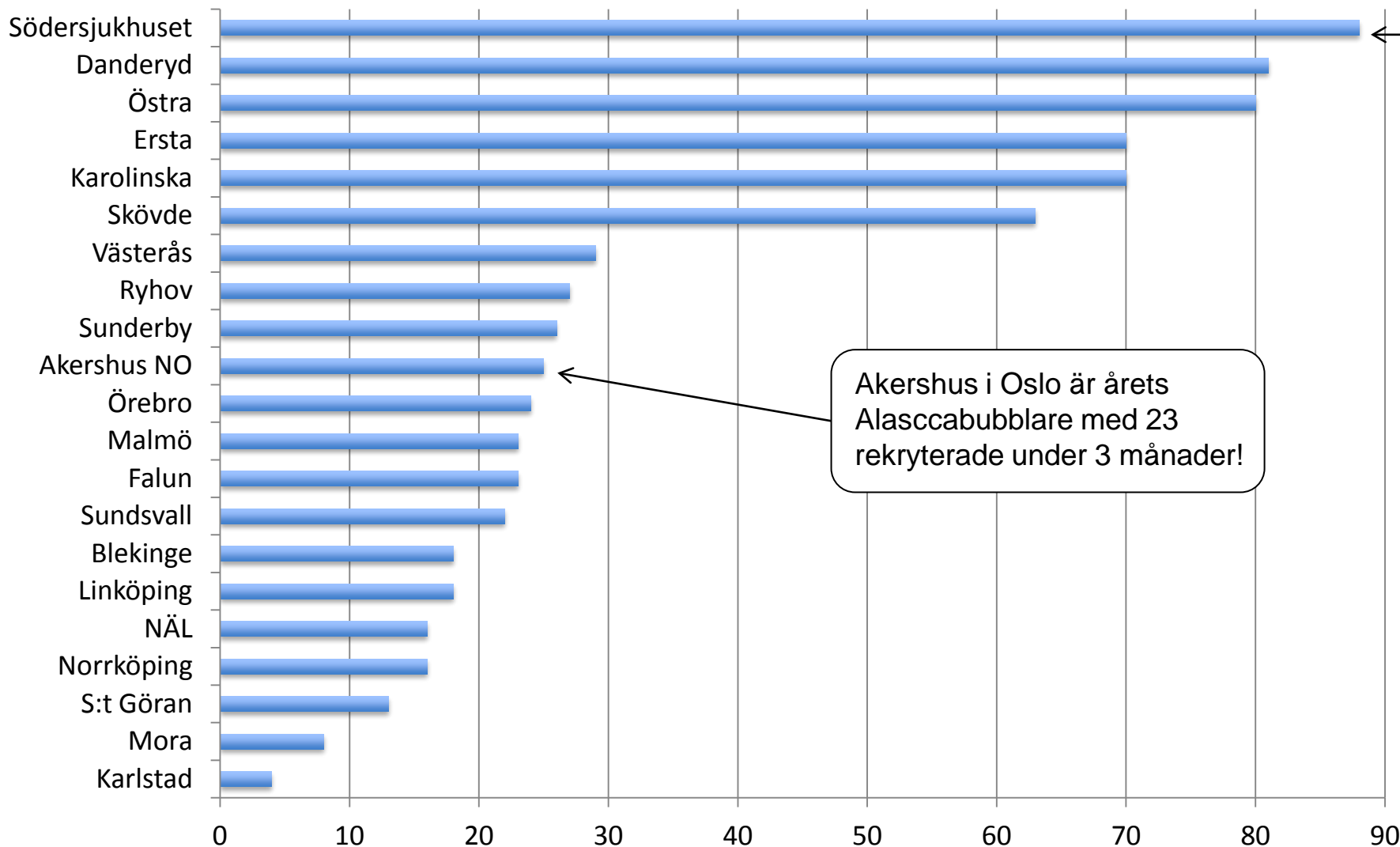
## 21 kliniker har hittills rekrutterat 720 deltagere

■ Antal deltagere  
■ Antal rekrutterende kliniker



# Södersjukhuset toppar rekryteringslistan

Antal rekryterade per klinik



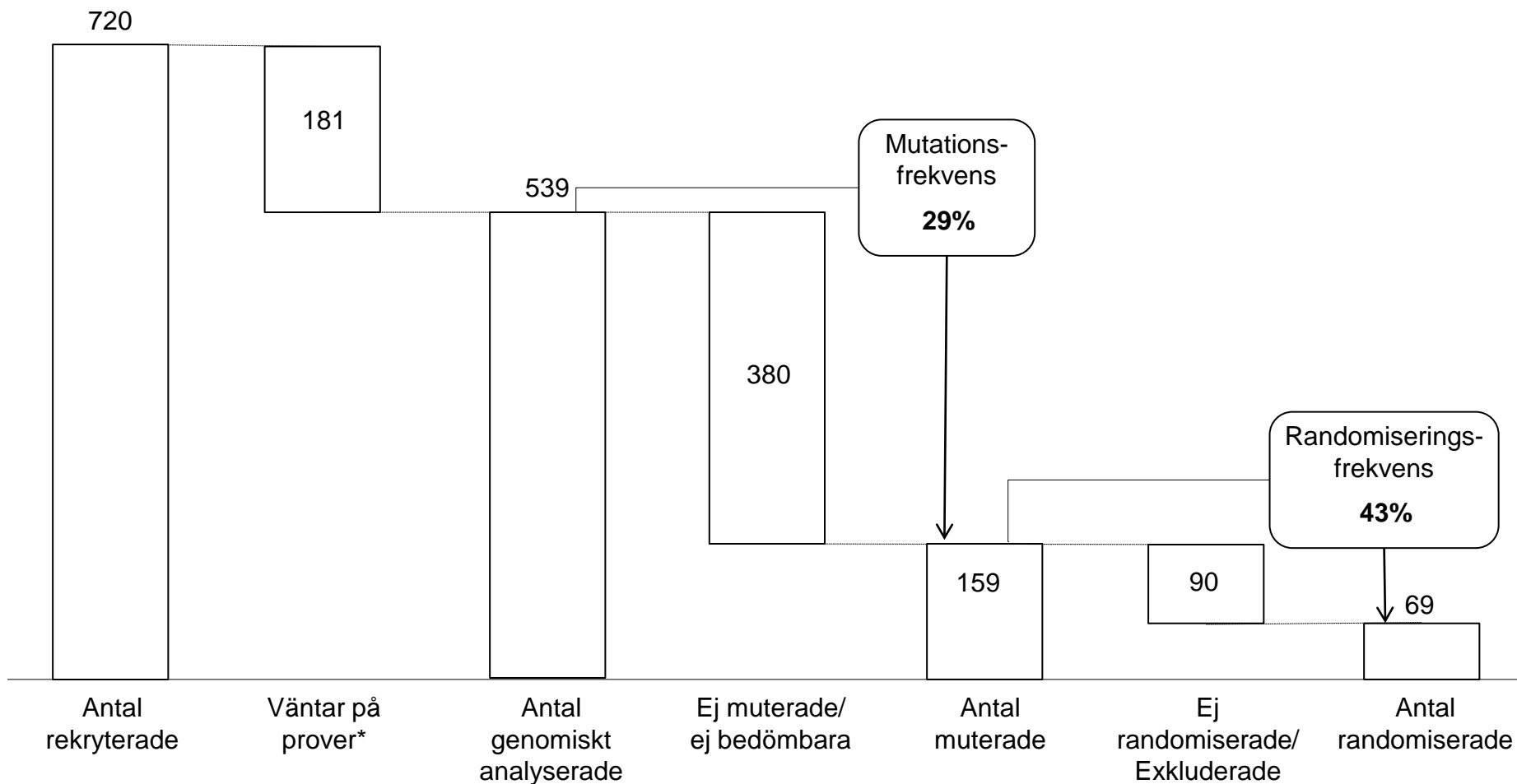
Södersjukhuset toppar rekryteringslistan med 88 rekryterade hittills

Akershus i Oslo är årets Alasccabubblare med 23 rekryterade under 3 månader!



# Andelen muterade är 29% medan konvertering av muterade till randomiserade är 43%

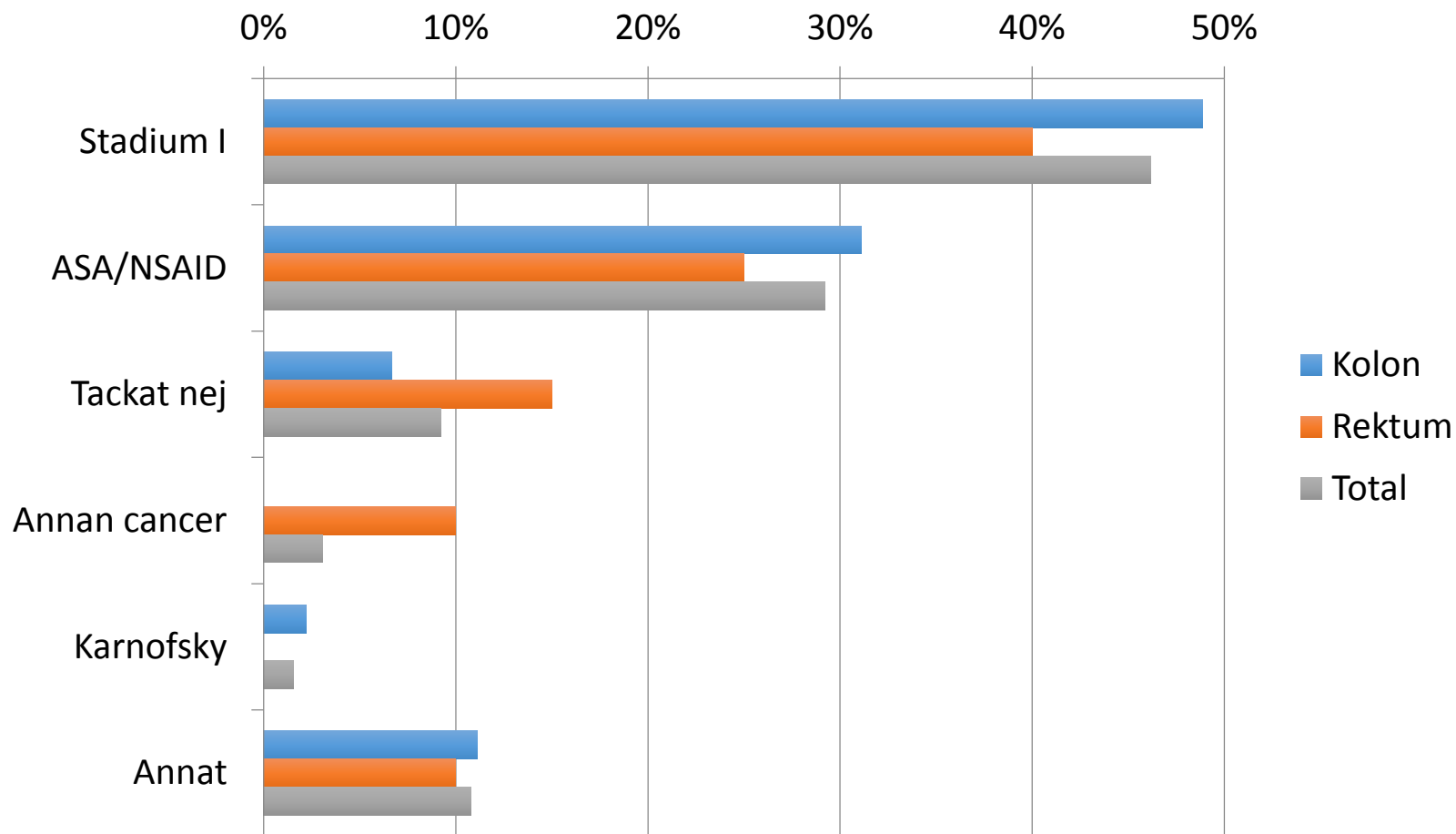
Antal per 31 juli 2017



\* I vissa fall saknas vävnadsprov

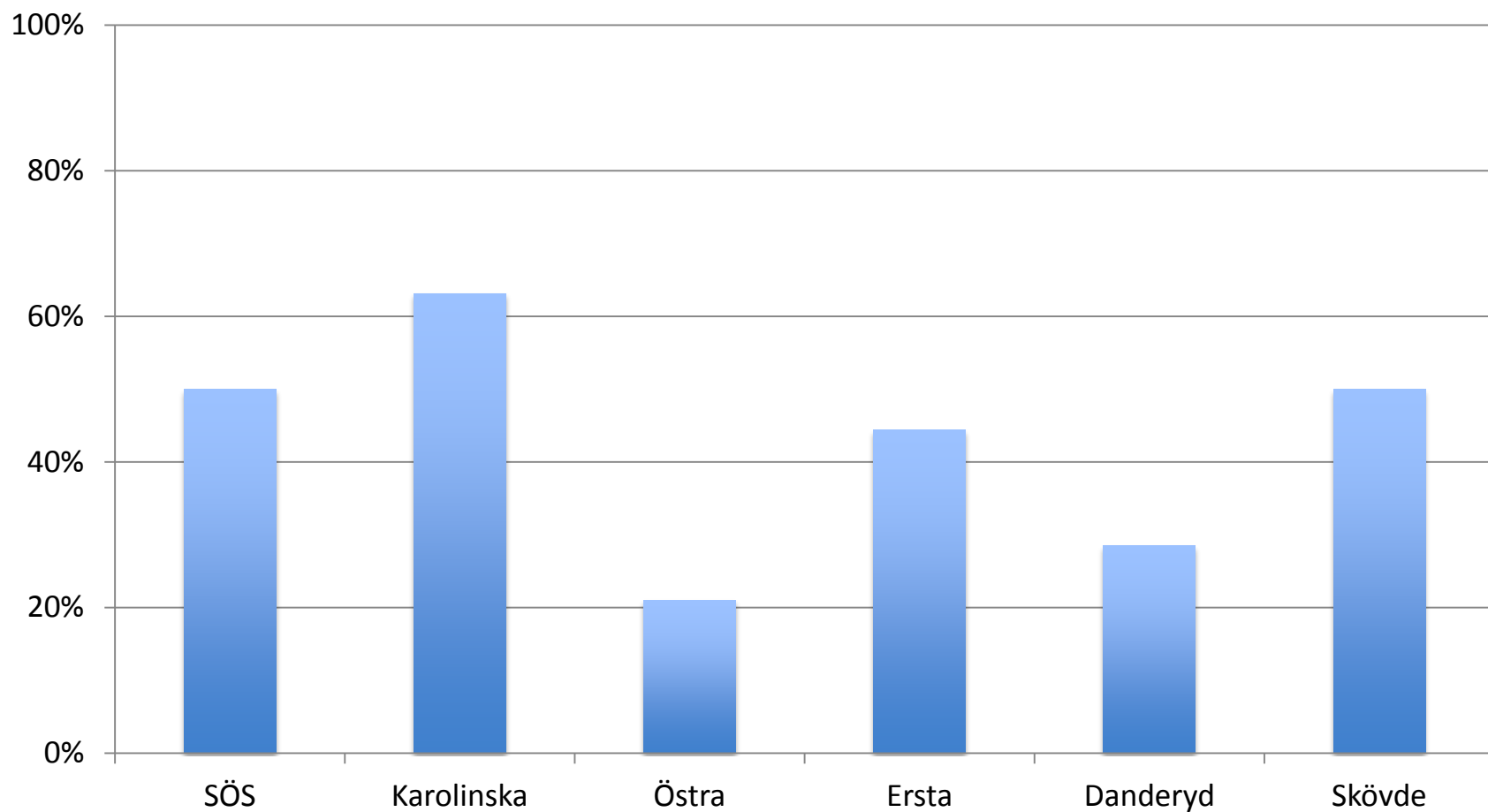
# Stadium I och samtidig användning av ASA står för 2/3 av bortfallet

## Randomiseringsbortfall



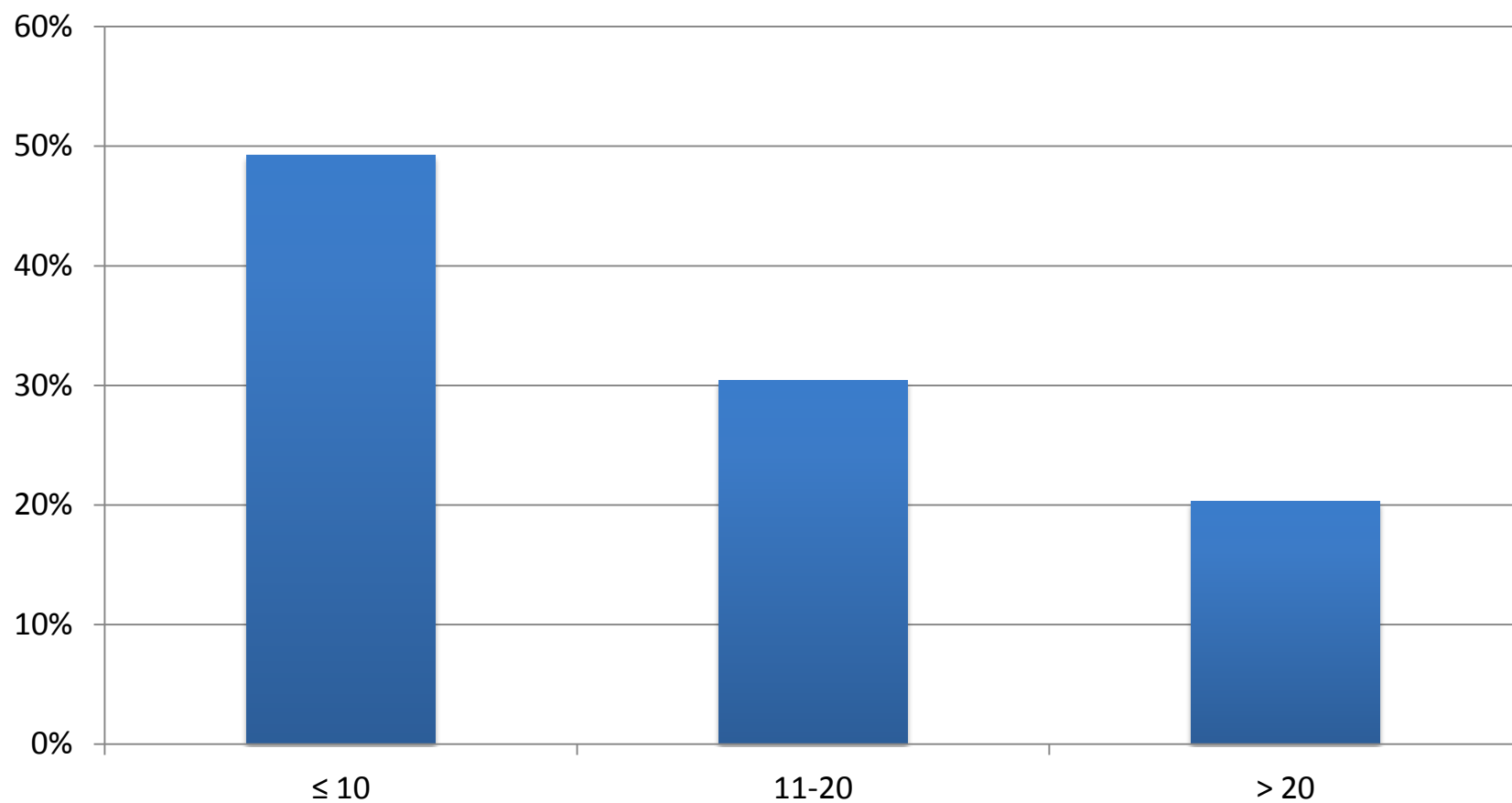
## Andelen randomiserade skiljer sig åt mellan de deltagande klinikerna

Andel randomiserad av antalet mutationer, procent  
 Kliniker med  $\geq 10$  muterade patienter



## Det tar ibland lång tid mellan analyssvar och randomisering

Antal dagar från analyssvar till randomisering, procent



# Agenda

Introduktion

Rational och bakgrund

Status

**Nyheter och viktig information**

Det goda exemplet

Kaffepaus

Tips-and-tricks

Avslutning – take home message

## Nyheter och viktig information

### 1. Ändrad randomisering av patienter med rektalcancer

#### **Bakgrund**

Vi missar många patienter med rektalcancer på grund av att stadium ändras efter förbehandling

#### **Protokolländring**

Randomisera alla patienter med rektalcancer och mutation **oavsett stadium (I-III)**

## Nyheter och viktig information

### 2. Ökad andel randomiserade

#### **Bakgrund**

En del randomiseringsbara patienter missas

#### **Viktig information**

Tillse randomisering av muterade patienter inom < 2 dagar från analysresultat

## Nyheter och viktig information

### 3. Öka inklusion och ökad andel randomiserade

#### **Bakgrund**

En del randomiseringsbara patienter ställer svåra frågor

#### **Viktig information**

Läs bifogat material ”det motiverande samtalet” för att få stöd/hjälp med att motivera patienter



## Nyheter och viktig information

### 4. Minska drop-out

#### **Bakgrund**

En del randomiserade patienter påbörjar aldrig läkemedelsbehandling

#### **Viktig information**

Tillse att randomiserad patient tar första tablett vid randomiseringsbesök på sjukhuset

# Agenda

Introduktion

Rational och bakgrund

Status

Nyheter och viktig information

**Det goda exemplet**

Kaffepaus

Tips-and-tricks

Avslutning – take home message

## Det goda exemplet – Södersjukhuset i Stockholm



1. Varför är ni med i ALASCCA?
2. Hur ser er rekryteringsprocess ut?
3. Vad är viktigt för att lyckas med ALASCCA?
4. Vilka problem har ni stött på och hur har ni löst dem?
5. Vad säger era patienter?
6. Vad är ni mest stolta över?

## Det goda exemplet – Skaraborgs Sjukhus i Skövde



1. Varför är ni med i ALASCCA?
2. Hur ser er rekryteringsprocess ut?
3. Vad är viktigt för att lyckas med ALASCCA?
4. Vilka problem har ni stött på och hur har ni löst dem?
5. Vad säger era patienter?
6. Vad är ni mest stolta över?

# Agenda

Introduktion

Rational och bakgrund

Status

Nyheter och viktig information

Det goda exemplet

**Kaffepaus**

Tips-and-tricks

Avslutning – take home message

# Agenda

Introduktion

Rational och bakgrund

Status

Nyheter och viktig information

Det goda exemplet

Kaffepaus

**Tips-n-tricks**

Avslutning – take home message

## Tips-n-tricks

[ki.se/mmk/alascca-en-nationell-studie-om-vardet-av-asa-behandling-vid-kolorektal-cancer](https://ki.se/mmk/alascca-en-nationell-studie-om-vardet-av-asa-behandling-vid-kolorektal-cancer)

# Agenda

Introduktion

Rational och bakgrund

Status

Nyheter och viktig information

Det goda exemplet

Kaffepaus

Tips-n-tricks

**Avslutning – take home message**



## Take home message

- 1 ALASCCA är en världsunik studie med potentiellt mycket stort värde för patienten
- 2 Stor uppslutning med nästan alla större kliniker med i Sverige och nyckelkliniker i Norge och Danmark
- 3 Ändrat randomiseringskriterium av patienter med rektalcancer: Randomisera alla patienter med rektalcancer och mutation oavsett stadium (I-III)
- 4 Öka andelen patienter som kan randomiseras genom snabb randomisering av patient efter svar på mutationsanalys
- 5 Öka inklusion och öka andel randomiserade med kunskap om det motiverande samtalet
- 6 Minska drop-out genom att påbörja läkemedelsbehandling redan vid randomiseringsbesök