

临床试验或标准治疗？
了解血癌的治疗选项

未来
在于今天



欢迎与介绍

临床试验或标准治疗？
了解血癌的治疗选项

未来
在于今天



John P. Leonard 医学博士

临床研究副院长
维尔康奈尔医学院
纽约，纽约州

2015 年 3 月 18 日

披露

未来
在于今天



- 担任以下机构顾问
 - Celgene Corporation
 - Genentech, Inc.
 - Gilead Sciences, Inc.
 - Pharmacylics, Inc.
 - Seattle Genetics, Inc.
 - Spectrum Pharmaceuticals, Inc.

3

血癌治疗药物是如何开发的

- 临床前理论基础 — 实验室研究
- 药理学和制造
- 动物研究 — 毒性和功效
- 人类研究
 - I 期
 - II 期
 - III 期
 - IV 期

4

血癌药物开发：与众不同的挑战

- 许多不同的疾病
 - 治疗方法从单纯观察到骨髓移植都有
- 为什么我们需要新的治疗方法？
 - 提高治愈率
 - 提高生存率
 - 最大限度地减少毒性/副作用
- 比较少见的疾病
 - 需要多中心、甚至国际合作
- 许多现有的药物有很大的活性

*药物开发费用可能会超过数亿美元
对“小病”的兴趣越来越大，因为能够取得进展*

5

I 期临床试验

- 历史
 - 首次用于人类
 - 目标：确定潜在活性剂的最大耐受剂量
 - 主要终点：毒性
 - 一般是在患有难治疾病的患者中开展的单组研究
 - 通常大约有 20 名患者
- 血癌问题
 - 对于将在血癌患者中进行的首次人类研究很罕见
 - “针对特定疾病的” I 期试验更常见
 - 新型生物制剂需要新的试验设计
 - “生物活性”剂量比最大耐受剂量更合适
 - 主要终点：仍为毒性

6

II 期临床试验

- 在肿瘤中很常见
 - 可以研究各种剂量和时间表
 - 目标：确定在疾病中的活性
 - 主要终点：疗效
 - 对于许多相关的科学研究很常见
 - 通常是在新诊断或有难治性疾病的患者中的单组研究
 - 患者人数通常在 20 和 80 人之间
- 随机 II 期试验
 - 越来越普遍
 - 在不存在“历史对照”组时很必要
 - 可能探索不同的药物或组合，为最终的 III 期试验确定最佳治疗方案
 - 主要终点：疗效，但不直接比较 2 个组

III 期临床试验

- 明确评估疗效的随机试验
 - 单一剂量和时间表，由 II 期试验确定
 - 规模大（超过 100 名患者），有很大的统计效力
 - 主要终点：疗效
 - 相关科学研究极少
- 在肿瘤中很少使用安慰剂
 - 治疗标准一般是对照组
 - 重要淋巴瘤随机 III 期临床试验的例子很多
 - 如果没有明确的治疗标准（特别是对罕见疾病），美国食品药品监督管理局可能会允许实施单组试验

从 III 期试验中得到的血癌教益

- CHOP 是进展性 NHL 的标准
 - 高优先级淋巴瘤研究
 - CHOP 与 MACOP-B 与 m-BACOD 与 ProMACE-CytaBOM
 - 除毒性外，结果相当
- 对于晚期霍奇金淋巴瘤，ABVD 化疗是标准
- 对于局部进展性 NHL，带放射的简化 CHOP 已足够
 - CHOP x 3 + XRT 对比 CHOP x 8
 - 组合方式组的结果较好

ABVD, 阿霉素, 博莱霉素, 长春花碱, 达卡巴嗪; CHOP, 环磷酰胺, 阿霉素, 长春新碱, 强的松; MACOP-B, 氢甲喋呤, 阿霉素, 环磷酰胺, 长春新碱, 强的松, 博莱霉素; M-BACOD, 博莱霉素, 阿霉素, 环磷酰胺, 长春新碱, 地塞米松, 氢甲喋呤, 甲酰四氢叶酸; NHL, 非霍奇金淋巴瘤; ProMACE-CytaBOM, 环磷酰胺, 阿霉素, 依托泊苷阿糖胞苷, 博莱霉素, 长春新碱, 甲氨蝶呤和强的松; XRT, 放疗。

9

从 III 期试验中得到的肿瘤教益

- 高剂量化疗和自体干细胞支持在高危乳腺癌中的作用

10

DLBCL 的 R-CHOP

4 项大型随机试验研究的摘要

- 与 CHOP 相比，R-CHOP 方案可在缓解与生存方面产生有统计学和临床意义的改善
- 在所有年龄组和 NHL 风险级别中均观察到了益处。低风险患者的受益可能最大
- 如果最先给出 R-CHOP，则化疗后的“维持性”美罗华没有作用

R-CHOP, 利妥昔单抗, 环磷酰胺, 阿霉素, 长春新碱, 强的松。

11

美国最近的淋巴瘤 III 期试验

- 霍奇金淋巴瘤
 - ABVD 与 Stanford V
- 进展性淋巴瘤
 - EPOCH-R 与 CHOP-R
 - 早期和晚期 ASCT
- 滤泡性淋巴瘤
 - RESORT 试验
 - R-CHOP 与 CHOP + I-131 托西莫单抗
 - 个体基因型疫苗（安慰剂）

ABVD, 阿霉素, 博莱霉素, 长春新碱, 氮烯咪胺; ASCT, 自体干细胞移植; CHOP, 环磷酰胺, 阿霉素, 长春新碱, 强的松; EPOCH-R, 依托泊苷, 强的松, 长春新碱, 环磷酰胺, 阿霉素, 利妥昔单抗; R-CHOP, 利妥昔单抗, 环磷酰胺, 阿霉素, 长春新碱, 强的松。

12

IV 期临床试验

- “上市后” 试验
 - 较大的患者群体，以确定更多毒性情况（获得美国食品药品监督管理局批准所需）
 - 新的适应症
 - 新的时间表
 - 新的给药途径

FDA, 美国食品药品监督管理局。

13

相关实验室项目

- 肿瘤与血清“库”
 - 重要性与日俱增
 - 新的法规要求获得广泛同意
 - 评价“靶向治疗”的重要性

对于未来的血癌研究，同参与大型临床试验一样重要

14

临床试验由谁执行？

- 申办方（组织者）
 - 国家癌症研究所
 - 合作组织（CALGB /联盟，SWOG，ECOG）
 - 制药公司
 - 学术和治疗中心小组
 - 各个学术和治疗中心
- 研究人员（本地中心）
 - 学术中心/医学院校
 - 大型医院
 - 小医院和诊所
 - 小规模临床实践
- 几乎所有的“血癌专家”级医学博士都做试验

15

研究的优势

- 接触新药
- “前沿”治疗
- 分期及随访的标准化
- 小组式的治疗方法
 - 专职试验护士；数据管理员；其他医学博士
 - 注意细节
- 利他主义
- 合理的预期
 - 充分理解试验的基本原理和目标
 - 如果有了新的信息，保证您可以退出试验
 - 临床研究的结果
 - 耐心……

16

对临床研究的误解

- 所有临床研究都在大型学术型医疗中心进行
- 使用安慰剂，偏离标准治疗
- 临床研究增加医疗费用
- 临床试验中的所有治疗都是免费的

17

癌症临床试验

- 全部登记人员中约 1-2% 的患者参加临床试验
- 从 1998–1999 年，NCI 合作组临床试验
 - 35% 的受试者已经 60 岁或以上
 - 17% 的受试者已经 70 岁或以上

NCI，国家癌症研究所

18

为什么患者不登记参加临床试验？

- 可能性
 - 缺乏认识（病人和医疗中心）
 - 治疗的性质
 - 感觉他们的病情未到末期，不需要试验
 - 对未经证实的治疗感到恐惧
 - 因伴发疾病而被排除
 - 研究设计的复杂性和需要手术
 - 对益处看法的担忧
 - 财务、物流、社会支持不足
 - 距离
 - 医疗中心财务奖励/惩罚措施

19

癌症临床试验患者增加缓慢，导致患者不必要的死亡

- 美国国家对 DLBCL 的 CHOP 与 CHOP-R 对比研究
 - 600 名患者，全国 3 年累计
 - 若要提前 1 年完成，全国需要增加 100 名患者/年
 - 意味着约 1 至 2 名患者/每中心
- 治愈率提高 20%
 - 在 1 年中，美国会诊断出 20000 例 DLBCL
 - 提前 1 年完成研究，估计会挽救 4000 条生命

CHOP, 环磷酰胺, 阿霉素, 长春新碱, 强的松; CHOP-R, 利妥昔单抗, 环磷酰胺, 阿霉素, 长春新碱, 强的松; DLBCL, 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。

20

临床试验适合您吗？

- 问医生
 - 他们是否参与？
 - 如果不，他们是否可以把您推荐给参与试验的医生，与他进行讨论？
 - 大多数癌症专家级医疗中心均参与
- 联系
 - LLS (www.lls.org)，其他组织
 - 互联网 / ClinicalTrials.gov
 - 公司网站
- 对每种情况都必须至少考虑临床试验

21

临床试验或标准治疗？ 了解血癌的治疗选项

问答环节

可从以下地址下载演讲者的幻灯片
www.lls.org/programs

22

临床试验或标准治疗? 了解血癌的治疗选项

白血病与淋巴瘤协会 (LLS) 提供:

- 每周一次的实时在线聊天, 由一个肿瘤社会工作者主持, 并提供一个友好的论坛, 以分享经验。
 - 网站: www.lls.org/chat
- 共付援助计划向符合条件的癌症患者提供财务帮助, 帮助他们支付治疗相关费用和保险费。患者可在网上或通过电话向共同支付专员申请。
 - 网站: www.lls.org/copay
 - 免费电话: (877) LLS-COPAY
- 关于血癌及其他 LLS 计划的更多信息, 请联系 LLS 信息专员。
 - 电子邮件: infocenter@lls.org
 - 免费电话: (800) 955-4572