

2013

Alpharadin – fra idé til medikament



Prosjektoppgaven
i medisinstudiet

Høsten 2013

Christian Eitrheim



INNHOOLD

Summary	3
Innledning	3
Metode	5
Radium tilbake på banen	5
<i>Radium-223</i>	6
<i>Alpharadin – virkningsmekanismer</i>	6
<i>Betastrålende radiofarmasøytika og hemmere av bennedbrytningen</i>	9
<i>Stort behov, og de andre behandlingsmetodene har sine svakheter</i>	10
<i>Behandling av prostatakreft som ikke responderer på hormonpreparater</i>	10
<i>Hvilke fordeler og ulemper har radium-223?</i>	11
<i>Nedkjemper Alpharadin mikrometastaser?</i>	13
Prekliniske studier med radium-223	13
<i>Litt informasjon om "faser"</i>	14
Kliniske studier med radium-223	15
<i>Fase 1</i>	15
<i>Fase 2</i>	16
<i>Fase 3</i>	17
Fremtiden	19
<i>Kan Alpharadin kurere skjelettmetastaser hos pasienter med CRPC?</i>	19
<i>Kan alfastrålende isotoper brukes i behandlingen av andre kreftformer?</i>	19
Diskusjon	20
<i>Pasientmateriale med dårlig prognose</i>	20
<i>Pasientutvelgelsen</i>	21
<i>Andre potensielle kilder til bias</i>	23
<i>Konklusjon</i>	23
Intervju med Thomas Ramdahl	25
Kilder	29

SUMMARY

Alpharadin, a new drug used in the treatment of skeletal metastases in prostate cancer patients, secured an FDA approval in May 2013 and an EMA approval is not far away. Algeta, the company behind the drug, has high expectations for Alpharadin. Clinical studies, including the large phase 3-study ALSYMPCA, have shown convincing results. Alpharadin is an intravenous, bone-seeking radiation therapy that may be of great use in patients with castration-resistant prostate cancer and breast cancer where the cancer has spread to the bone. The treatment consists of injections with radium chloride solution. The radioactive radium isotopes (radium-223) will precipitate in bone tissue, primarily in skeletal tumors, and emit short-ranged, energy-rich alpha-radiation that kills nearby tumor cells.

Preclinical trials with radium-223 have shown that the isotope, when injected systemically, has a favorable biodistribution (high uptake in bone tissue and low uptake in soft tissues), a low toxicity and, last but not least, a therapeutic effect on skeletal metastases. It has also been shown that radium-223 is excreted safely from the body, primarily via the intestines. Clinical phase 1 and 2 trials have shown increased survival and reduced levels of ALP and PSA in patients receiving Alpharadin treatment and confirmed that the toxicity of the drug is low. The phase 3 trial (ALSYMPCA) found a significant increase in overall survival and time before an SRE in the group treated with Alpharadin compared to the group treated with placebo (median survival: 14.9 vs 11.3 months; median time to first SRE: 15.6 vs 9.8 months). In addition, ALP values were greatly reduced, and the side-effect profile was mild.

These findings indicate that Alpharadin in the near future may become an important drug in the therapeutic armamentarium of skeletal metastases.

INNLEDNING

Det som ledet meg inn på en oppgave om Alpharadin var et ønske om å skrive om noe som hadde med kreftforskning i Norge å gjøre. Mitt inntrykk er at behandling av kreft er et område med et stort utviklingspotensiale, og det forskes intenst på dette området verden over, også her i Norge, i håp om å utvikle bedre kreftmedisiner for fremtiden. Det jeg aller helst hadde lyst til å sette meg inn i og skrive en oppgave om var et spennende, norsk kreftforskningsprosjekt. Jeg forhørte meg med fakultetet om hvilke veiledere som kunne passe til en oppgave av denne typen, og ble satt i kontakt med professor Øyvind Bruland, som takket ja til å veilede meg. Bruland stiftet i 1997 selskapet Algeta sammen med Roy Larsen, og sammen ville de utvikle et nytt, revolusjonerende legemiddel mot skjelettmetastaser basert på radioaktive radiumisotoper. Dette legemiddelet fikk etter hvert navnet Alpharadin, og ble i vår, etter en lang utviklings- og utprøvningsprosess, godkjent for markedsføring av FDA¹⁸. Overbevisende resultater fra den store fase 3-studien ALSYMPCA, som ble publisert i *New England Journal of Medicine* tidligere i år, la et solid fundament for markedsføringssøknaden. Algeta regner med at EMA vil følge i FDA sine fotspor og godkjenne Alpharadin for markedsføring i løpet av høsten slik at Alpharadin også kan slippes på det europeiske markedet. Det er nettopp dette Alpharadin-prosjektet jeg, naturlig nok, endte opp med å skrive om.



Figur 1
Ampulle med Alpharadin
(nå omdøpt til Xofigo) klar
til injeksjon²⁷.

Alpharadin ble faktisk omdøpt til Xofigo etter FDA-godkjenningen i mai av grunner jeg ikke vil gå nærmere inn på her, men jeg har likevel valgt å omtale legemiddelet som Alpharadin i denne oppgaven. For det første er Alpharadin det opprinnelige navnet og det navnet som har vært gjeldende i nesten hele medikamentets levetid. For det andre er Alpharadin (etter min mening) et bedre navn fordi det sier mer om medikamentet: Alpharadin er nemlig alfastrålende radiumisotoper som injiseres intravenøst¹.

Det har blitt forsket på alfastrålende isotoper i medisinsk sammenheng tidligere. Effekten av alfastrålende isotoper bundet til bærermolekyler på hjernekreft og blodkreft har blitt undersøkt, og for et halvt århundre siden forsøkte man å gi radium-224 til pasienter med Bekhterevs sykdom for å se om dette kunne virke smertelindrende. Mer enn tusen pasienter ble behandlet med radium-224 og observert over tid, og det viste seg at injeksjoner med denne radiumisotopen ga lite langtidsbivirkninger - et funn som i stor grad banet vei for forsøkene med radium-223 (Alpharadin er radium-223 i løsning)^{1,26}. Forsøk med betastrålende isotoper som strontium-89 og samarium-153 har blitt utført, og injeksjoner med disse isotopene brukes i dag som smertelindrende behandling hos pasienter med svulster i skjelettet (kommer tilbake til dette senere)^{2,23}.

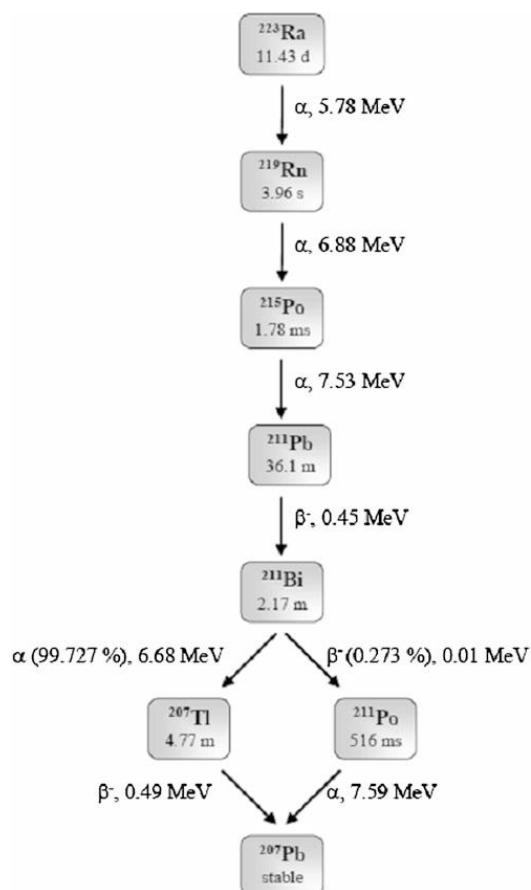
Min problemstilling er flerdelt, og inkluderer følgende spørsmål:

- Hvordan virker Alpharadin?
- Hvor god effekt har Alpharadin mot skjelettmetastaser (da særlig med tanke på overlevelse, livskvalitet og komplikasjoner knyttet til svulstene) og har medikamentet en gunstig bivirkningsprofil?
- Hvilke pasientgrupper vil kunne dra nytte av denne behandlingen (medikamentets målgrupper)?
- Hvilke fordeler og ulemper har Alpharadin sammenlignet med konkurrerende medikamenter?
- Hvilke hinder må passeres før man kan lansere medikamentet på markedet (hvilke hindringer er allerede passert? Hvilke gjenstår?), hvor stort er egentlig markedet og hvilke planer er lagt angående markedsføringen av Alpharadin?

METODE

Veilederen min, Øyvind Bruland, har vært til stor hjelp når det gjelder innsamlingen av publikasjoner og annen litteratur ved å forsyne meg med mange relevante og interessante artikler, bøker, powerpoint-filer fra egne foredrag og andre ressurser. I tillegg har jeg søkt mye på egenhånd i PubMed og McMaster PLUS, og har da primært vært på jakt etter gode oversiktsartikler og originalpublikasjoner. Oversiktsartikler gir som navnet tilsier en god oversikt over det emnet man ønsker å sette seg inn i, og slike artikler lager et fint utgangspunkt for oppgaven. Oversiktsartikler om Alfaradin eller radium-223 inneholder gjerne generell informasjon om prostatakreft og skjelettmetastaser som komplikasjon til denne sykdommen, eksisterende behandlingsalternativer (hormonell behandling, cellegift, ekstern strålebehandling), radiofarmaka, radium-223, andre nye, lovende medisiner for fremtiden og oppsummeringer av prekliniske og kliniske studier gjort med Alfaradin. Originalpublikasjonene, de første artiklene til å omtale de enkelte studiene, inneholder utfyllende informasjon om de studiene som har blitt gjort på radium-223 og er nødvendige for å kunne skrive gode avsnitt om de kliniske studiene.

RADIUM TILBAKE PÅ BANEN



Figur 2 Omdanning av radium-223 til stabilt bly¹⁰.

radiumkloridløsning. Radium er det tyngste av de såkalte jordalkaliene, og alle isotoper av radium er radioaktive. En isotop er en alternativ form av et grunnstoff, og de alternative

Morbiditeten som er assosiert med skjelettmetastaser er alvorlig. Smerte, patologiske benbrudd, hyperkalsemi, sviktende benmargsfunksjon og svulster i ryggspylen som blant annet gir ryggmargskompresjon ødelegger pasientenes livskvalitet. Ekstern strålebehandling brukes mye for å dempe smertene fra skjelettmetastaser, men mangelen på selektivitet begrenser nytten av behandlingen. Normale celler mottar nemlig samme stråledose som kreftcellene i det bestrålte vevet, og ekstern bestråling av store områder hos pasienter med flere benmetastaser er problematisk på grunn av toksisiteten og den påfølgende benmargssuppresjonen. Det er mulig å oppnå en mer selektiv destruksjon av kreftcellene ved bruk av såkalt målrettet radionuklideterapi, hvor bensøkende radiofarmasøytika injiseres intravenøst^{2, 10}. Arbeidet med å utvikle en slik type behandling har gitt resultater i form av et patentert produkt, Alfaradin, som etter flere år med testing og utprøving er klart for markedet¹⁸.

Oppdagelsen av radium ved Marie og Pierre Curie i 1898 utgjør et unikt kapittel i vitenskapens historie og åpnet for en ny æra i behandlingen av kreftsykdom. I 1911 ble grunnstoffet radium for første gang isolert ved elektrolyse av ren

formene skiller seg fra hverandre ved å ha forskjellige antall nøytroner i kjernen. Radium-226 er den vanligst forekommende isotopen i naturen, og blant de andre naturlig forekommende isotopene finner vi radium-223, radium-224 og radium-228.

Radium har opp igjennom historien blitt brukt til mye rart, for eksempel til å lage selvlysende maling, og i medisinen verden, til å behandle en lang rekke sykdommer. I første del av forrige århundre ble faktisk radium ansett som et mirakelstoff som kunne kurere de fleste lidelser^{2, 10}. Dette synet har man for lengst gått bort ifra, men med stor sannsynlighet vil målrettet radionuklideterapi, basert på radiumets naturlige evne til å "søke" etter benvev i kroppen, være et viktig bruksområde for radium i tiden fremover.

RADIUM-223

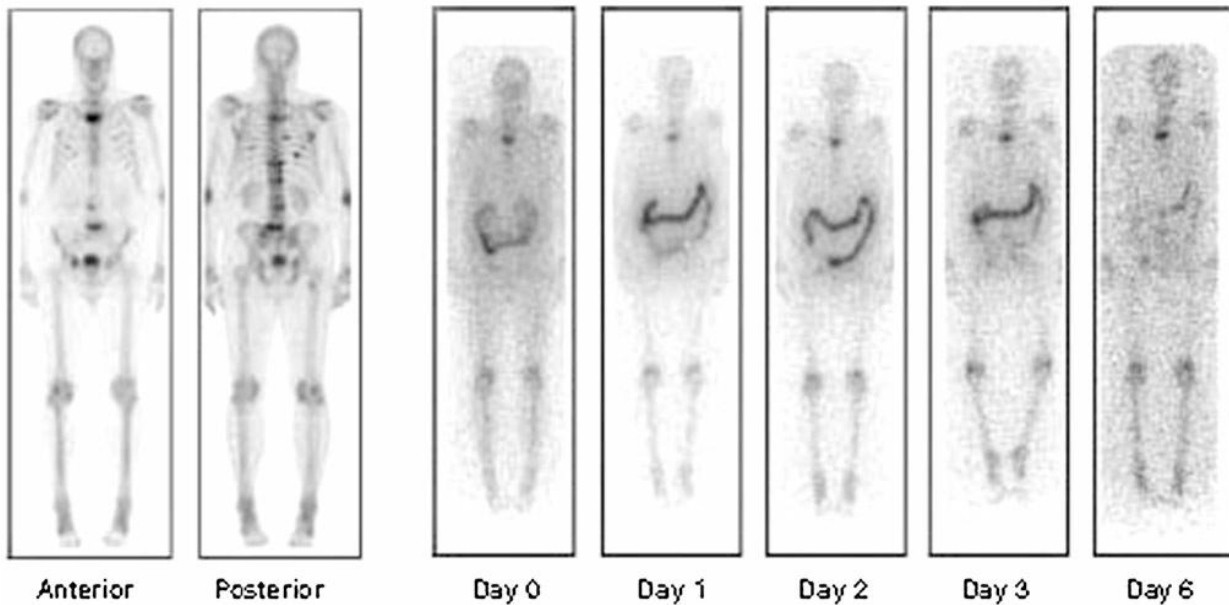
Radium-223 er den første alfastrålende isotopen til å gjennomgå fase 3-testing og ser ut til å være den best egnede radiumisotopen for målrettet radioterapi. Den virker uavhengig av cellyklus, overflatemarkører og svulsttype, og hemmeligheten til isotopens velegnethet er en kombinasjon av kort halveringstid og dens naturlige bensøkende og DNA-skadende evner. Den store evnen til å skade DNA og drepe nærliggende celler er en fryktinngytende egenskap dersom halveringstiden er lang, men halveringstiden til radium-223 er heldigvis ikke mer enn 11.4 dager (radium-226 har til sammenligning en halveringstid på 1601 år!)¹⁶, og radium-223 vil via en rekke datternuklider med kort levetid omdannes til stabilt bly (se figur 2). Denne prosessen vil gi fire alfapartikler (en alfapartikkel er et heliumatom med to protoner og to nøytroner i kjernen), og ca 96 % av energien som frigjøres under omdanningen av radium-223 til bly, frigjøres som slike energirike alfapartikler^{2, 10}.

Radium-223 kan produseres i store mengder, og produksjonen er forholdsvis billig. Actinium-227, forløperen til radium-223, kan lages ved å bestråle radium-226 med nøytroner, og radium-226 finnes det som nevnt forholdsvis mye av i naturen. Halveringstiden til radium-223 er tilstrekkelig lang til at man rekker å forberede og distribuere preparatet (også over lengre avstander) før det skal gis til pasientene. Dessuten er gammastrålingen fra denne radiumisotopen lav, noe som gjør stoffet trygt å håndtere for helsepersonell etc^{2, 10}.

ALPHARADIN – VIRKNINGSMEKANISMER

Alpharadin er en intravenøs, "bensøkende" strålebehandling som er spesielt effektiv mot skjelettmetastaser hos pasienter med prostatakreft (se figur 3, som viser den bensøkende evnen radium-223 besitter). Behandlingen består i injeksjoner med radiumkloridløsning hvor radiumet er en radioaktiv isotop (radium-223) som primært felles ut i beinvev, især i det metabolsk aktive, uorganiserte benvevet som ofte dannes inne i skjelettmetastaser.

Prostatakreftceller som koloniserer skjelettet vil, sammenlignet med andre kreftcelletyper som har spredt seg til skjelettet, i særlig stor grad stimulere dannelsen av anarkistisk benvev. Dette nettverket av anarkistisk benvev er målskiven for Alpharadin-behandlingen (se figur 4), og det er prostatakreftcellenes utpregede evne til å skape slike nettverk av nydannet ben inne i metastasene som gjør radium-223 spesielt effektivt mot skjelettmetastaser med opprinnelse i prostatakreft^{1, 10, 25}.

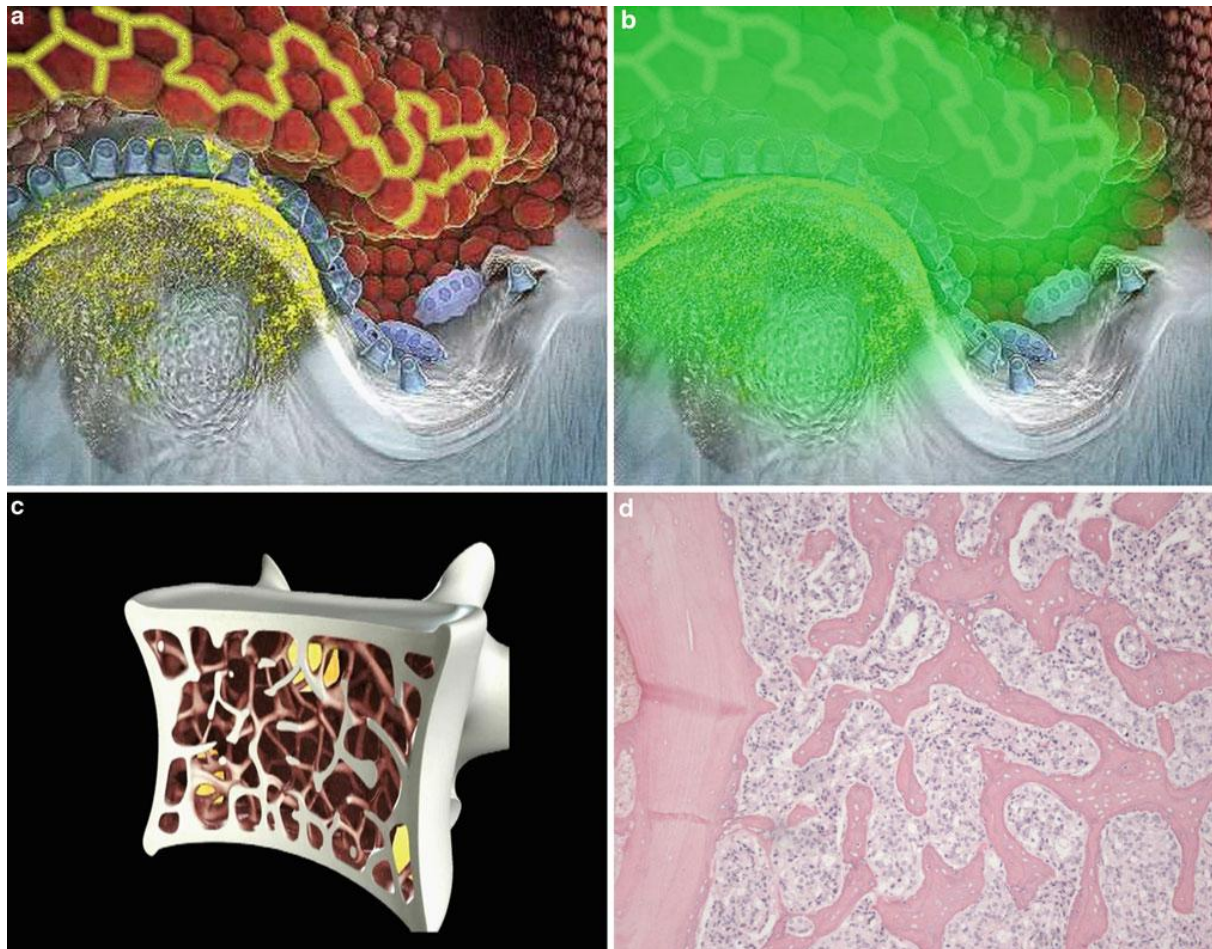


Figur 3

Til venstre: bilder som viser biodistribusjonen av et diagnostisk bensøkende radiofarmasøytikum kalt ^{99m}Tc -MDP (brukes i skjelettsintigrafi), med høy konsentrasjon i metastasene og lav konsentrasjon andre steder.

Til høyre: gjentatte skanninger av skjelettet viser hvordan radium-223 over tid gradvis skiller ut av kroppen via tarmene men fortsatt sitter fast i og bestråler skjelettmetastasene¹⁰.

Skjelettmetastaser fra andre krefttyper har ikke den samme evnen til å danne finmaskede nettverk av benvev, og derfor vil radium-223-behandling ha en svakere effekt på metastaser fra andre krefttyper fordi målskiven behandlingen sikter seg inn på da vil være mindre. Dessuten er det viktig å huske på at prostatakraft har en veldig sterk tendens til å spre seg til nettopp skjelettet, mens tendensen til å spre seg til andre organsystemer enn skjelettet er forholdsvis lav. Dette betyr at når prostatakraft først sprer seg, så er det nesten alltid skjelettet som angripes, og de stedene hvor disse angrepene finner sted vil det også dannes anarkistisk benvev som tiltrekker seg radium-223. Andre kreftformer enn prostatakraft vil derimot ofte spre seg til andre steder enn skjelettet, og i tilfeller hvor metastasene befinner seg i mange forskjellige organer kan ikke Alpharadin-behandling endre så mye på det totale metastasebildet. Men om det totale metastasebildet i høy grad er preget av skjelettmetastaser, slik det jo ofte er hos pasienter med prostatakraft, vil Alpharadin kunne ha en helt annen effekt på sykdomsforløpet. Alpharadin er med andre ord veldig godt egnet til å bekjempe metastaser hos pasienter med kastrasjons-resistent prostatakraft, med tanke på hvor i kroppen metastasene først og fremst slår seg ned, og den bendannende virkningen prostatakraftcellene har^{1, 10, 25}.



Figur 4 Skjematiske fremstillinger av en skjelettmetastase som påvirker benremodelleringen (a). Legg merke til det kalsifiserte støttevevet (det som er farget gult) i det reaktive benet og som et nettverk inni metastasen. Det kalsifiserte støttevevet tiltrekker seg radium-223, og metastasen og omkringliggende vev bestråles av alfapartikler (b). Illustrasjon av en ryggvirvel med spongiøst benvev og voksende metastaser (c). Farget snitt av en skjelettmetastase hvor man kan se strenger av tumorceller omsluttet av et benet nettverk (d)¹⁰.

Når det er sagt, har skjelettmetastaser med opprinnelse i brystkreft en forholdsvis god evne til å stimulere til nydannelse av ben, og denne evnen kan muligens forsterkes av visse medikamenter, som for eksempel bisfosfonat (bisfosfonat hemmer osteoklastene og dermed bennedbrytningen²⁸). Ved å bruke slike medikamenter til å øke bennydannelsen i skjelettmetastaser, slik at målskiven for radiumisotopene blir større og den avsatte stråledosen høyere, håper man å kunne styrke effekten av radium-223-behandling^{1, 10, 25}. Alpharadin kan altså komme til å få en viktig rolle i behandlingen av skjelettmetastaser hos brystkreftpasienter, men disse pasientene, vil i motsetning til prostatakreftpasienter, gjerne ha metastaser også i andre organer, og disse metastasene vil ikke Alpharadin få gjort noe med. Behandling med radium-223 vil imidlertid kunne ha god effekt hos utvalgte brystkreftpasienter. I tillegg er det verdt å nevne at Alpharadin kan vise seg å være nyttig i behandlingen av primær benkreft, såkalt osteosarkom, men dette er en sjelden lidelse og markedet er begrenset¹.

Radium-223 felles altså primært ut i benvev, og særlig felles det ut i metabolsk aktivt benvev – en viktig komponent i maligne skjelettmetastaser med utgangspunkt i prostata. I skjelettet får det radioaktive radiumet muligheten til å danne salter med anioner som hydroksyapatitt og sulfat. Dette er salter med et lavt løselighetsprodukt, det vil si at selv svært lave

konsentrasjoner av de nødvendige stoffene er tilstrekkelig for å få utfelling av salter^{2, 10, 25}. Vanligvis er det kalsium som binder seg til de nevnte anionene i skjelettet og danner viktige bestanddeler av den uorganiske bensubstansen som kalsiumhydroksoapatitt og kalsiumsulfat, men når radium sprøytes inn i kroppen så vil radiumet utkonkurrere kalsiumet og ta dets plass i beinvevet. Dette skyldes at de saltene som radium danner har enda lavere løselighetsprodukt enn de saltene kalsium kan danne med de samme anionene, og radiumsaltene vil derfor felles ut lettere og i langt større grad. Løselighetsproduktet for kalsiumsulfat, bare for å ta noen talleksemples, er $4,9 \times 10^{-5}$, mens tilsvarende for strontiumsulfat (radioaktivt strontium som sender ut betastråling) og radiumsulfat er henholdsvis $3,4 \times 10^{-7}$ og $3,7 \times 10^{-11}$. Som vi ser er altså strontiumsulfat mindre løselig enn kalsiumsulfat, mens radiumsulfat er enda mindre løselig enn strontiumsulfat². Innleiret i bensubstansen vil radiumisotopene sende ut alfastråling, og denne strålingen vil drepe nærliggende celler (både friske celler og kreftceller), blant annet ved å forårsake dobbeltkjedebrudd i cellenes DNA-molekyler^{2, 10, 25}.

Alfapartiklene, som består av to protoner og to nøytroner, er mye mer energirike og har langt kortere rekkevidde enn beta-partiklene (elektroner). Dette gjør at alfapartiklene kan gjøre mer skade enn betapartiklene, og samtidig er skaden alfapartiklene gjør begrenset til et mye mindre område – behandlingen blir derfor både svært selektiv og svært effektiv. Det samme kan ikke sies om betastrålebehandling, som går ut på det samme, bare at de radioaktive isotopene da sender ut betastråling^{2, 10, 25}.

BETASTRÅLENDE RADIOFARMASØYTIKA OG HEMMERE AV BENNEDBRYTNINGEN

Betastrålende radiofarmasøytika som strontium-89 og samarium-153 er godkjent for palliasjon av bensmerter, og brukes i hovedsak i de tilfellene hvor skjelettmetastaser er diffust utbredt og ikke lar seg behandle av ekstern stråleterapi. I likhet med radium-223 er opptaket av disse isotopene størst der hvor osteoblastaktiviteten er høy, og betastrålene som sendes ut fra de ustabile isotopene vil forårsake DNA-skade og celledød i det bestrålte vevet. 55-80 % av pasientene som behandles med betastrålende isotoper opplever smertelindring, og smertelindringen vedvarer som oftest i 2 til 17 uker. Denne behandlingen tolereres stort sett godt, men betapartiklenes lange rekkevidde gjør slik at benmargen rammes, og trombocytopeni og leukopeni er vanlige følgetilstander. Til tross for dette er gjentatte injeksjoner med betastrålende radiofarmasøytika mulig i noen tilfeller, men blodplatetallet og antallet hvite blodceller synker for hver injeksjon^{5,23}.

En annen gruppe medikamenter som brukes i behandlingen av skjelettmetastaser hos prostatakreftpasienter er hemmere av benresorpsjonen. I skjelettet brytes benvevet ned av en type celler kalt osteoklaster, og disse legemidlene virker ved å hemme den osteoklastmedierte bennedbrytningen. Denne medikamentgruppen vil redusere hyppigheten av såkalte skjelettrelaterte hendelser hos pasientene (patologiske benbrudd, ryggmargskompresjon etc), men har ingen dokumentert effekt på overlevelsen^{5,23}.

STORT BEHOV, OG DE ANDRE BEHANDLINGSMETODENE HAR SINE SVAKHETER

Det er uten tvil et stort behov for god behandling mot prostatakraft og brystkreft, og mot skjelettmetastaser som disse kreftformene i mange tilfeller fører med seg. Prostatakraft er den kreftformen som rammer flest menn og flest totalt i Norge. Prostatakraft stod for omlag 1 av 6 nye krefttilfeller i 2010, og 1 av 8 menn vil få påvist prostatakraft i sin levetid. Det ble påvist 4978 nye tilfeller av denne kreftsykdommen i 2011, som samme år krevde 1052 menneskeliv. Brystkreft er den kreftformen som rammer flest kvinner. 3094 kvinner fikk brystkreft i 2011, og 605 kvinner døde som følge av samme sykdom. Tallene er hentet fra kreftregisteret^{19,20}.

Behandlingen av skjelettmetastaser er i dag problematisk, og det er flere årsaker til dette. De vanligste cellegiftene har begrenset effekt når kreftsykdommen først har spredd seg, og ofte vil kreftcellene ha eller utvikle en resistens mot cellegiften. Stråleterapi er effektivt som lokal kurativ eller smertelindrende behandling, men ødelegger benmargsfunksjonen i det bestrålte området av skjelettet. Problemet er at det nesten alltid foreligger mange metastaser, blant annet i bekken, virvellegemer og ribben, og bestråling av alle disse metastasene har stor skadevirkning på det friske vevet, slik at kroppen ikke vil tåle de stråledosene som kreves for å nedkjempe svulstene³.

Ekstern stråleterapi er likevel et viktig verktøy i den palliative behandlingen av skjelettmetastaser, og vil både gi smertelindring hos de fleste og forebygge brudd og nevrologiske komplikasjoner som svulster i ryggspylen gjerne fører med seg. Pasienter med mange smertefulle skjelettmetastaser kan behandles ved å bestråle store deler av kroppen, men denne behandlingsformen vil som sagt ramme mye friskt vev og ofte resultere i benmargssuppresjon og plager fra mage-tarm-kanalen⁵.

BEHANDLING AV PROSTATAKRAFT SOM IKKE RESPONDERER PÅ HORMONPREPARATER

Det finnes en rekke behandlingsalternativer mot prostatakraft. Sykdommen kan i begynnelsen holdes i sjakk med antiandrogen hormonbehandling som LHRH-agonister og androgenreseptor-antagonister. Eventuelle skjelettmetastaser som foreligger på dette stadiet vil også respondere godt på og holdes i sjakk av slik behandling. Når sykdommen av ulike grunner blir kastrasjonsresistent (CRPC = castration-resistant prostate cancer) vil pasientene oppleve sykdomsprogresjon til tross for lave nivåer av testosteron. Hvor lang tid det tar før kreftsykdommen slutter å respondere på hormonbehandling varierer fra pasient til pasient, men medianen er 18 til 24 måneder⁵. Når sykdommen ikke lenger kan holdes i sjakk med hormonpreparater øker faren for ytterligere spredning betydelig, og hos de med metastatisk sykdom er det skjelettmetastaser som dominerer. Lever-, lunge- og hjernemetastaser er uvanlig, og det er kreftsykdommen i skjelettet som styrer prognosen³. Skjelettmetastaser kan påvises radiologisk hos 90 % av de med CRPC, så metastatisk sykdom er med andre ord regelen snarere enn unntaket for denne pasientgruppen⁵. Det er altså vanskelig å holde kreften i tøylene når hormonpreparatene ikke virker lenger, og overlevelsen synker drastisk (median overlevelse for CRPC-pasienter er 1-2 år)³. På dette stadiet kan cellegift, som for eksempel docetaxel, forlenge overlevelsen⁵.



Figur 5 Skjelettmetastaser (de hvite flekkene, som representerer høyt innhold av kalsium) påvist ved CT hos pasienter med CRPC¹⁰.

Docetaxel, som fikk markedstillatelse i 2004, var lenge den eneste medisinen som ga økt overlevelse hos CRPC-pasienter, men relativt ferske fase 3-studier av fem andre legemidler, abiraterone (Zytiga), cabazitaxel (Jevtana), sipuleucel-T (Provenge), enzalutamide (Xtandi) og radium-223 (Alpharadin), viser økt overlevelse hos samme pasientgruppe etter behandling med de nevnte legemidlene. Disse medikamentene virker gjennom ulike mekanismer. Zytiga blokkerer et nøkkelenzym i androgensyntesen, og er således et hormonpreparat. Jevtana er en cellegift, og Provenge virker ved å stimulere T-cellene til å reagere på et bestemt antigen som finnes på overflaten av kreftcellene. Xtandi er en androgenreseptor-blokker⁵.

HVILKE FORDELER OG ULEMPER HAR RADIUM-223?

Hva er det som gjør radium-223 så velegnet som terapi mot skjelettmetastaser? Som nevnt tidligere er radium-223 en bensøkende isotop med svært høy selektivitet for benvev og enda høyere selektivitet for benmetastaser (hvor nydannelsen av ben er spesielt aktiv). Etter infusjon med radium vil det oppkonsentreres 300 ganger så mye radium i benvev som i bløtvev, og konsentrasjonen av radium i benmetastaser vil være 4-10 ganger høyere enn i normalt, friskt ben. Radium vil altså primært slå seg ned akkurat der man vil at det skal slå seg ned, nemlig der den osteoblastiske aktiviteten er høyest, og det er ikke behov for et kreftselektivt bæreremolekyl for å frakte radiumet til rett sted. Dessuten har alfastråler kort rekkevidde i forhold til betastråler (40-90 vs 50-5000 mikrometer), samtidig som alfapartiklene er store og energirike sammenlignet med betapartikler. En alfapartikkel (et heliumatom) er faktisk 7000 ganger større enn en betapartikkel (et elektron), og energien som frigjøres per lengdeenhed alfapartiklene beveger seg (LET, Linear Energy Transfer) målt i kiloelektronvolt, keV, er 60-230 mot betapartiklenes 0,02-0,4. Alfastrålene vil med sine store og energirike strålingspartikler gjøre stor skade på omkringliggende vev, men denne skaden vil takket være strålingens korte rekkevidde begrense seg til et forholdsvis lite område. Alpharadin vil altså utsette skjelettmetastaser for kraftige, men på samme tid selektive og lokaliserte angrep, slik at friskt vev i høy grad skånes. Cellegiftene og de betastrålende isotopene kan ikke skryte av den samme selektiviteten, og har derfor en til dels ugrei

bivirkningsprofil. Det er også verdt å poengtere at radiumisotopen er bitte, bitte liten, noe som gjør den i stand til å enkelt komme seg rundt omkring i kroppen på tross av fysiske barrierer. En større partikkel, for eksempel et monoklonalt antistoff, vil ha problemer med dette. En annen fordel med Alpharadin er at cellegiftresistente kreftceller og kreftceller som ikke er i vekstfase, men i hvilefase – det vil si kreftceller som cellegift ikke kan virke på - vil kunne drepes av alfastrålingen fra radiumisotopene³. Kreftcellene kan for eksempel finne på å endre sine bindingssteder for virkestoffet eller kvitte seg med dette gjennom cellepumper, men radiumet vil inkorporeres i bensubstansen og dermed unngå slike resistensmekanismer²³.

Radium-223 er velsignet med en kort halveringstid på 11.4 dager, noe som gjør at radiumet som tas opp i skjelettet kun vil forurense sine omgivelser med radioaktivitet i et begrenset tidsrom. Dette har en enorm betydning for langtidsbivirkningene, som ville vært utålelige dersom halveringstiden hadde vært på flere måneder eller år. Alpharadin er altså, sett i lys av sin radioaktive natur, oppsiktsvekkende trygt å bruke for pasientene og langtidsbivirkningene er milde, takket være høy selektivitet, kort strålingsrekkevidde og ikke minst takket være den svært korte halveringstiden¹. Transport og håndtering av radium-223 er også forbundet med lav risiko. På grunn av alfapartikkelenes høye masse, korte rekkevidde og begrensede penetreringsevne er det overraskende lite som skal til for å skjerme alfastrålingen som radiumisotopene sender ut - selv et papirark vil være tilstrekkelig for å skjerme strålingen. Radium-223 brytes raskt ned til stabilt bly, og vil etter et visst antall halveringer være helt trygt å kaste i søppeldunken sammen med annet alminnelig avfall¹⁶.

Sist men ikke minst er det forholdsvis enkelt å fremstille radium-223 industrielt, og produksjonen er kostnadseffektiv (produksjonsmetodene er nærmere omtalt i intervjuet med Thomas Ramdahl, Chief Technology Officer i Algeta)³.

Radium-223 er imidlertid ikke et medikament helt uten ulemper. Isotopen er radioaktiv, og må håndteres i nukleærmedisinske avdelinger av trent personell etter gjeldende regelverk. Dessuten må medikamentet injiseres, og dette reduserer brukervennligheten. Behandling med radium-223 er altså en nokså krevende disiplin, og det samme kan sies om håndteringen av medikamentet¹.

Det har i løpet av de siste årene blitt utviklet mange spennende medikamenter rettet mot kastrasjonsresistent prostatakraft, og Alpharadin, et av disse nye, spennende medikamentene, står ikke tilbake for sine konkurrenter. Median overlevelsesgevinst for Zytiga, Xtandi, Provenge og Jevtana er hhv 3.9, 4.8, 4.1 og 2.4 mot Alpharadins 3.6 måneder. Små forskjeller i overlevelse kan like gjerne skyldes forskjeller i studiedesign som reelle forskjeller i effekt, men vi ser at cellegiften Jevtana gir en påfallende lavere overlevelsesgevinst enn de andre preparatene. Jevtana er dessuten assosiert med en god del bivirkninger, først og fremst benmargssuppresjon og diaré, mens de andre preparatene beskrives som ”well tolerated”^{21,22}. Når det gjelder median tid til første skjelett-relaterte hendelse (mer om dette senere) kommer Alpharadin best ut av samtlige⁹. Jeg betegnet nettopp de andre medikamentelle nyvinningene som konkurrenter, men de kan like gjerne betegnes som terapeutiske samarbeidspartnere, for håpet er at Alpharadin i kombinasjon med ett eller flere av de nevnte legemidlene kan ha en betydelig sterkere terapeutisk effekt enn det de ville hatt hver for seg.

NEDKJEMPER ALPHARADIN MIKROMETASTASER?

Det er svært viktig å nedkjempe metastaser i skjelettet. Ikke bare for å lindre smerte, hindre patologiske benbrudd og ryggmargskompresjon og unngå hyperkalsemi og benmargssvikt, men også for å unngå at såkalte mikrometastaser i overgangen mellom ben og benmarg får tid til å vokse og utvikle seg, for å så spre seg videre til innvollsorganer som lunge og lever. Det er nemlig en mulighet for at slike mikrometastaser bruker skjelettet som en midlertidig boplass, hvor metastasenes kreftceller utnytter de gode vekstvilkårene som finnes her til å dele seg og modnes. Da vil mutasjoner og kromosomale omrokninger akkumuleres, og cellenes metastatiske potensial, det vil si deres evne og "vilje" til å spre seg, vil øke. Dette vil videre kunne føre til sekundær spredning til indre organer, og kreftsykdommen vil stramme sitt grep som pasientens helse ytterligere^{1,24}.

Om behandling med bensøkende radiofarmasøytika kan hindre at nettopp dette skjer ved å tidlig slå ut potensielt ødeleggende mikrometastaser, er usikkert. Forskere jobber hardt for å finne ut om Alpharadin kan slå ut mikrometastaser, og dersom det skulle vise seg at Alpharadin har evnen til å gjøre dette, vil det være svært gode nyheter for pasienter hvor kreftsykdommen fortsatt er i et tidlig stadium. Disse pasientene vil i så fall få en betydelig økt overlevelsesgevinst av Alpharadin^{1,24}.

PREKLINISKE STUDIER MED RADIUM-223

Før man kunne begynne med kliniske studier var man nødt til å teste ut radium-223 preklinisk, blant annet for å se etter alvorlige skadevirkninger av stoffet.

Analyser av biodistribusjonen hos gnagere viste at radium-223 i stor grad søkte ben, mens opptaket i bløtvevet var lavt. Dessuten var translokasjonen (forflytningen) av datternuklider minimal. De radioaktive produktene som dannes når ustabil radium brytes ned holdt seg altså på samme sted som det opprinnelige radiumet. Dessuten viste det seg at alfastrålede bensøkere, inkludert radium-223, har en fordel over betastrålede bensøkere når det gjelder benoverflate-til-benmarg stråledoseratioer. Det vil si at de alfastrålede isotopene i høyere grad avga sin stråling til benoverflaten og i lavere grad avga sin stråling til benmargen sammenlignet med betastrålede isotoper, slik at benmargstoksisiteten ble adskillig lavere i favør av førstnevnte⁴.

I en studie som fokuserte på nettopp dette, nemlig toksisiteten til radium-223, injiserte man ulike doser radiumklorid i mus for å se på de skadelige effektene dette stoffet hadde på dyrene. Som ventet hadde radium-223 en skadelig virkning på ben og benmarg i høye doser, men musene kunne overleve doser langt over de som vurderes som klinisk relevante hos mennesker⁴.

En terapeutisk studie som tok utgangspunkt i rotter med skjelettmetastaser viste at behandling med radium-223 hadde en god virkning mot kreftsvulstene⁴. De prekliniske studiene la med disse resultatene grunnlaget for klinisk testing av radium-223.

Oppsummering av resultatene fra prekliniske studier med radium-223:

- Hensiktsmessig biodistribusjon med høyt opptak i benvev og lavt opptak i bløtvev.
- Alfastrålede partikler skåner benmargen i større grad enn betastrålede partikler.
- Lav toksisitet.
- Terapeutisk effekt på skjelettmetastaser.

LITT INFORMASJON OM "FASER"

Fra Wikipedia: *Clinical trials involving new drugs are commonly classified into four phases. Each phase of the drug approval process is treated as a separate clinical trial. The drug-development process will normally proceed through all four phases over many years. If the drug successfully passes through phases 0, 1, 2, and 3, it will usually be approved by the national regulatory authority for use in the general population.*

- *Phase 0: Pharmacodynamics and Pharmacokinetics*
- *Phase 1: Screening for safety*
- *Phase 2: Establishing the efficacy of the drug, usually against a placebo*
- *Phase 3: Final confirmation of safety and efficacy*
- *Phase 4: Sentry studies during sales*

Each phase has a different purpose and helps scientists answer a different question:

Phase 0 trials are the first-in-human trials. Single subtherapeutic doses of the study drug are given to a small number of subjects (10 to 15) to gather preliminary data on the agent's pharmacodynamics (what the drug does to the body) and pharmacokinetics (what the body does to the drugs).

In Phase 1 trials, researchers test an experimental drug or treatment in a small group of patients (20-80) for the first time to evaluate its safety, determine a safe dosage range, and identify side effects.

In Phase 2 trials, the experimental treatment is given to a larger group of patients (100-300) to see if it is effective and to further evaluate its safety.

In Phase 3 trials, the treatment is given to large groups of patients (1,000-3,000) to confirm its effectiveness, monitor side effects, compare it to commonly used treatments, and collect information that will allow it to be used safely.

In Phase 4 trials, postmarketing studies delineate additional information, including the treatment's risks, benefits, and optimal use.

Before pharmaceutical companies start clinical trials on a drug, they conduct extensive preclinical studies¹³.

KLINISKE STUDIER MED RADIUM-223**FASE 1**

Basert på resultatene av de prekliniske studiene som er omtalt ovenfor fikk man tillatelse av relevante institusjoner og regulerende myndigheter til å starte den kliniske utprøvingen av Alpharadin (radium-223).

I et fase 1-studium (fase 1A) hvor 25 pasienter med skjelettmetastaser fra brystkreft og prostatakreft var involvert, ga man enkeltdoser av radium-223, hvor styrken på dosene varierte fra 46 til 250 kBq/kg. Disse pasientene hadde alle langtkommen kreftsykdom, og all godkjent behandling var forsøkt fra før av, uten hell. Resultatene fra studien ble publisert i 2005. Dose-begrensende hematologisk toksisitet ble ikke nådd (man trengte altså ikke å redusere dosen på grunn av for høy forgiftningsgrad), men mild og reversibel benmargssuppresjon ble observert i noen tilfeller. Pasientenes livskvalitet ble vurdert ved oppstart av studiet, etter 1 uke, etter 4 uker og etter 8 uker, og mer enn halvparten av pasientene kunne fortelle om smertelindring. Videre ble et fall i alkalisk fosfatase (ALP) på 50 % observert blant pasienter med forhøyede nivåer av ALP før behandlingsstarten. ALP brukes som markør for unormal benmetabolisme hos pasienter med metastatisk prostatakreft. Dessuten kunne man se at radium-223 raskt ble rensset vekk fra blodbanen, da bare 12 % av utgangsverdien kunne måles i blodet 10 minutter etter injeksjonen. En time etter injeksjonen fant man bare 6 % av utgangsverdien, og mindre en 1 % var igjen et døgn etter injeksjonen⁶.

Man kunne se at radium-223 i all hovedsak ble skilt ut i tarmen, noe som stemte overens med funn fra eldre studier hvor man hadde injisert hunder og aper med oppløste radiumsalter. Dette kunne være et potensielt problem siden tarmen er et strålesensitivt organ. Hvis det skulle vise seg at radiumisotopene var jevnt fordelt i tarminnholdet, og ikke oppkonsentrert nær tarmslimhinnen, ville ikke dette være noe problem, i og med at rekkevidden til alfastrålingen er kortere enn 100 mikrometer. Mesteparten av strålingen fra radiumisotopene ville i så fall aldri være i nærheten av å kunne ramme tarmslimhinnen, og den lille strålemengden som ville nådd tarmveggen ville på grunn av alfastrålenes korte rekkevidde ikke vært i stand til å trenge spesielt dypt inn i vevet. Faktisk så viste det seg, i en biodistribusjonsstudie av to hunder injisert med radiumløsning, at de radioaktive isotopene primært var å finne i tarminnholdet, og ikke nær tarmveggen. Utskillelsen av radium var altså langt tryggere enn det man hadde fryktet⁴. I fase 3-studien, som jeg kommer tilbake til i detalj om ikke lenge, var imidlertid diaré en vanligere bivirkning hos radium-pasientene sammenlignet med placebo-gruppen (35 % vs 25 %), og dette har muligens en sammenheng med utskillelsen gjennom tarmsystemet⁸.

I et nytt og mindre fase 1-studium (fase 1B), hvor seks pasienter med avansert prostatakreft var med, undersøkte man hvor trygt det var for pasientene å motta flere radium-223-injeksjoner over tid. De seks pasientene fikk i seg stråledoser opp til 250 kBq/kg. Tre av pasientene ga man to doser på 125 kBq/kg med seks ukers mellomrom, mens de andre tre fikk fem doser på 50 kBq/kg med tre uker mellom hver dose. Pasientene i 5 x 50 kBq-gruppen opplevde ingen ytterligere toksiske effekter relatert til flere injeksjoner over tid, sammenlignet med enkeltdosene som ble gitt i fase 1A-studien. På grunn av sykdomsforverring, ikke relatert til skjelettet vel å merke, var det kun en pasient fra 2 x 125 kBq/kg-gruppen som rakk å få den andre dosen med Alpharadin. Totalt sett bekreftet studien tidligere funn om at behandling med radium-223 kun fører til mild og reversibel benmargssuppresjon. Det ble riktignok registrert neutropeni grad 3 (lavt antall nøytrofile granulocytter) hos en av pasientene.

Hovederfaringen fra dette fase 1B-studiet var altså at flere injeksjoner med radium-223 over tid tolereres bra, og at tidsrommet mellom enkeltdosene bør tilpasses størrelsen på dosene, sånn at benmargen får tid til å normalisere seg før ny injeksjon⁴.

Oppsummering av resultatene fra fase 1-studiene:

- Lav toksisitet, og ingen ytterligere toksiske effekter relatert til flere injeksjoner over tid.
- Smertelindring hos mer enn halvparten av pasientene.
- Store fall i ALP-verdier ble registrert.
- Utskillelse: Radium-223 renses raskt vekk fra blodbanen, og tarmene tar ingen nevneverdig skade av de radioaktive isotopene i tarminnholdet.

FASE 2

Det ble så gjennomført et randomisert fase 2-studium, hvor pasienter med prostatakrefte mottok ekstern strålebehandling som lokal smertelindring og i tillegg *enten* saltvanninjeksjoner *eller* injeksjoner med radium-223 (4 injeksjoner med 4 uker mellom hver injeksjon). Stråledosen per radiuminjeksjon var 50kBq/kg. Resultatene fra denne studien ble publisert i 2007. Pasientene i radiumgruppen opplevde en betydelig nedgang i alkalisk fosfatase, ALP. Medianforandringen i ALP hos radiumgruppen var – 65.6 %, mot +9,3 % i gruppen som mottok ekstern strålebehandling og saltvannsinjeksjoner⁷. Dette funnet viser at områdene som affiseres mest av radium-223 er områder med en forhøyet benmetabolisme, for ALP er nemlig et biprodukt av osteoblastaktivitet^{7, 11}.

Videre registrerte man at 15 av 31 pasienter i radiumgruppen hadde en reduksjon i prostataspesifikt antigen, PSA, på mer enn 50 %, mens bare 5 av 28 pasienter i gruppen som mottok ekstern stråling og saltvann opplevde en tilsvarende nedgang i PSA-verdien⁷. *PSA er et enzym som produseres i overflatecellene på prostatakjertelen. Enzymet skilles ut i væsken fra prostata og gjør at sæden ikke klumper seg. Normalt finner man svært lave nivåer av PSA i blodet. Ved ulike tilstander som rammer prostata, vil man se en økning av mengden i blodet. Dette kan forklares ved at de ulike tilstandene fører til at PSA lekker ut fra prostata. Disse tilstandene er prostatakrefte, betennelse i prostata og godartet vekst i prostata. PSA brukes som en prognostisk markør ved kreft i blærehalskjertelen¹².*

Denne studien slo også fast at benmargssuppresjonen assosiert med bruken av radium-223 var minimal. Når det gjaldt overlevelse gjorde man i dette fase 2-studiet interessante funn, for studiet viste en betydelig økt overlevelse hos pasientene som fikk radiumbehandling.

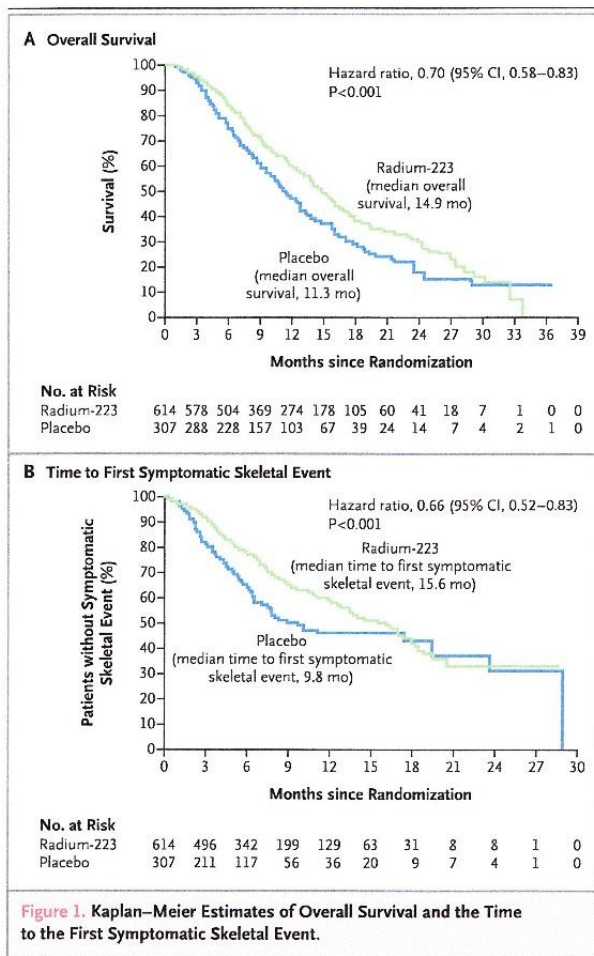
Oppfølgingsdata avslørte nemlig at mer enn dobbelt så mange av pasientene som mottok Alpharadin-behandling var i live to år etter behandlingsoppstart sammenlignet med den gruppen som fikk placebo/saltvann (relativ risiko for overlevelse var 2.12)⁷. Disse funnene la grunnlaget for en videre utprøving av radium-223 på en større skala.

Oppsummering av resultater fra fase 2-studiet:

- Stor nedgang i ALP- og PSA-verdier hos pasienter behandlet med Alpharadin.
- Minimal benmargssuppresjon.
- Alpharadin ga betydelig økt overlevelse.

FASE 3

Fase 3-studien, hvor radium-223 ble testet på et langt større pasientutvalg enn tidligere, het ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate CANcer patients), og ble designet, utført og analysert av Algeta og Bayer HealthCare Pharmaceuticals. ALSYMPCA er en internasjonal, dobbel-blind, randomisert, placebokontrollert klinisk studie som sammenlignet effekten av Alpharadin opp imot effekten av placebo på pasienter med kastrasjonsresistent prostatakreft og to eller flere skjelettmetastaser påvist ved scintigrafi. Pasientene ble randomisert 2:1, slik at dobbelt så mange fikk Alpharadin som placebo. Begge pasientgruppene ble i tillegg tilbudt såkalt ”best standard of care”, det vil si at forskjellige former for støttebehandling (smertestillende, lokal strålebehandling, steroider og visse hormonpreparater) som legene kunne gi sine pasienter dersom de mente det var behov for det. Pasientene ble for øvrig delt opp i undergrupper på bakgrunn av tidligere bruk av docetaxel, utgangsnivået av ALP, bisfosfonatbruk, funksjonstatus, sykdomsutbredelse og opioidbruk. Behandlingen i studien bestod i opp til seks intravenøse doser med Alpharadin (50 kBq per kg kroppsvekt) eller placebo, med et fire uker langt mellomrom mellom hver dose⁸. Grunnen til at man ikke ville gi flere enn seks injeksjoner var at man ikke følte seg komfortable med å gi flere doser enn dette til pasientene¹. Docetaxel var av ulike grunner uaktuelt for alle deltagerne i studien. Docetaxel kunne ha vært kontraindisert eller forsøkt tidligere uten suksess, og i noen tilfeller hadde pasienten simpelthen nektet å motta cellegift⁸.

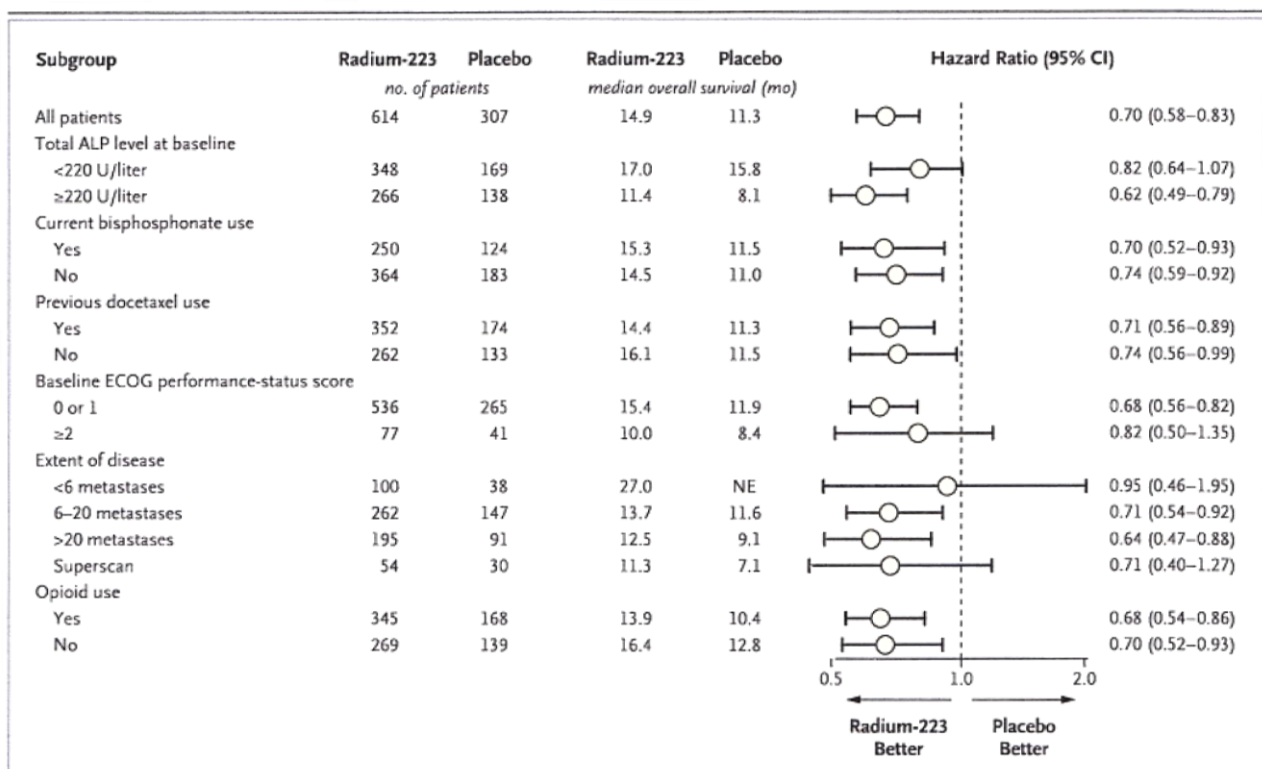


Figur 6 Både median overlevelse og median tid til første SRE er økt hos radiumgruppen sammenlignet med de som fikk placebo⁸.

Studien omfattet 921 pasienter ved 136 sentre i 19 land, og ble startet opp i juni 2008. I februar 2011, etter 314 dødsfall, ble det gjort en interim-analyse av tallene, og i 2013, etter 528 dødsfall, gjorde man en avsluttende analyse. Placebo-pasientene ble, basert på interim-analysen, overflyttet til radium-223-gruppen av medisinsk-etiske grunner. Den avsluttende analysen ble gjort like før overflytningen fant sted⁸.

Det man primært ønsket å se på i denne studien var medianoverlevelsen hos pasienter på radium-223-behandling sammenlignet med de som fikk placebo. I tillegg ville man se på forekomsten av skjelettrelaterte hendelser (patologiske benbrudd, ryggmargskompresjon og bensmerter som nødvendiggjør palliativ radioterapi eller kirurgi; SRE = skeletal-related events), PSA- og ALP-verdier, behandlingens sikkerhetsprofil og virkningen på pasientenes livskvalitet. Studien kan vise til gode resultater. Interim-analysen viste en klar differanse i median overlevelse i favør Alpharadin: 14.0 mot 11.2 måneder. Den oppdaterte, avsluttende analysen av dataene viste også

en betydelig økt medianoverlevelse hos de pasientene som fikk radium-223: 14.9 mot 11.3 måneder. Denne klare forskjellen i overlevelse, som for øvrig var konsistent for alle undergruppene, var hovedgrunnen til at man avsluttet studien tidlig og flyttet placebopasienter over til radiumgruppen⁸. Resultatene tyder dessuten på at bruk av bisfosfonat øker effekten av radium-223²³. Tallene fra den avsluttende dataanalysen viste at Alpharadin også har en god effekt på tid til første SRE og ALP-verdiene i blodet. Tiden det tok før første skjelettrelaterte hendelse (SRE) ble registrert var markant lengre hos pasientene som fikk Alpharadin sammenlignet med de som fikk placebo. Mediantiden til første SRE var 15.6 måneder hos radiumgruppen og 9.8 måneder hos placebogrupper, altså en differanse på 5.8 måneder. Hos 47 % av pasientene i radiumgruppen så man en ALP-nedgang på 30 % eller mer, og hos 34 % av de med høye utgangsverdier av ALP så man en normalisering av nivåene. Tilsvarende prosenttall fra placebogrupper var henholdsvis 3 % og 1 %. Innvirkningen på PSA-verdiene var imidlertid ikke like overbevisende i denne studien som det tidligere studier har vist⁸.



Figur 7 Overlevelsesfordelen som radium-223 gir er konsistent for alle undergruppene⁸.

Andelen av pasientene som opplevde bivirkninger var lavere i radiumgruppen enn i placebogrupper (93 % vs 96 %), og andelen som opplevde alvorlige bivirkninger var også lavest i radiumgruppen (47 % vs 60 %). I radiumgruppen måtte 16 % avbryte studien på grunn av bivirkninger, mens 21 % av pasientene i placebogrupper avbrøt studien av samme grunn. Forekomsten av de alvorlige bivirkningene som rammet 5 % eller flere av pasientene i enten radiumgruppen eller placebogrupper var som følger:

- sykdomsprogresjon, hhv 11 % og 12 %.
- bensmerter, hhv 10 % og 16 %.
- anemi, hhv 8 % og 9 %.
- ryggmargskompresjon, hhv 4 % og 5 %.

For å objektivt kvantifisere pasientenes livskvalitet brukte man et spørreskjema (FACT-P) hvor man kan score alt fra 0 til 156 poeng – jo høyere score, jo høyere livskvalitet. Andelen

av pasientene som opplevde en betydelig forbedring (en økning på 10 poeng eller mer) i livskvaliteten i den perioden injeksjonene ble satt var klart høyest i radiumgruppen (25 % mot 16 %). Medianendringen i scoren fra studieoppstart til uke 16 var også i favør radiumgruppen sammenlignet med placebogruppen (-2.7 mot -6.8 poeng)⁸.

Konklusjonene man kan trekke fra denne fase 3-studien er altså følgende: hos CRPC-pasienter med skjelettmetastaser vil behandling med radium-223, som vel å merke tolereres veldig godt av pasientene, gi betydelig økt overlevelse og markant forlenget tid til første skjelettrelaterte hendelse.

FREMTIDEN

KAN ALPHARADIN KURERE SKJELETTMETASTASER HOS PASIENTER MED CRPC?

Et viktig spørsmål melder seg etter å ha lest om virkningsmekanismene til Alpharadin og studiene som har blitt gjort for å teste ut medikamentet: har Alpharadin potensial til å kunne kurere skjelettmetastaser hos pasienter med kastrasjonsresistent prostatakreft? Det er ikke umulig, i følge professor Øyvind Bruland, en av to hjerner bak medikamentet. Fase 3-studien ALSYMPCA viste at overlevelsen var markant bedre hos de som fikk radium-223 sammenlignet med de som fikk placebo (overlevelsesgevinst på 3.6 måneder), men det er stor forskjell på noen få måneder ekstra å leve og total helbredelse av metastasene. Det er imidlertid viktig å huske på at behandling med docetaxel, den viktigste cellegiften i behandlingen av CRPC, av ulike grunner var uaktuelt for pasientene i studien. Pasientutvalget fase 3-studien baserte seg på var altså rammet av langtkommen og behandlingsresistent sykdom med en svært dårlig prognose, og pasientene hadde med andre ord lite å tape på å forsøke Alpharadin, eller andre eksperimentelle medikamenter for den saks skyld. Det er urealistisk å forvente at Alpharadin alene kan gjøre underverker for en pasientgruppe med en slik sykdomsprofil, men hos pasienter med en bedre prognose enn de som deltok i studien kan Alpharadin muligens utgjøre en langt større forskjell. Dessuten bør man merke seg at bivirkningene som kom til syne underveis i studien ikke var spesielt avskrekkende, noe som tyder på at det er rom for å øke dosen uten at sideeffektene blir for store. En større dose kan øke behandlingseffekten ytterligere, og sammen med andre medikamenter, som for eksempel Zytiga, Xtandi og Provenge, skal man ikke se bort ifra at Alpharadin kan øke overlevelsesgevinsten langt utover 3.6 måneder. Kanskje kan Alpharadin til og med kurere skjelettmetastaser hos noen pasienter?¹

KAN ALFASTRÅLENDE ISOTOPER BRUKES I BEHANDLINGEN AV ANDRE KREFTFORMER?

Radionuklide-terapi er ikke et nytt konsept i onkologi. Trikset er å levere en stråledose til det rette målet med minimal skade på friskt vev. Utdfordringen med antistoffterapi, et annet behandlingskonsept, er at antistoffet som binder seg til kreftcelleoverflaten ikke alltid har en tilstrekkelig god celledrepende evne. *Radioimmunoterapi* er en behandlingsform som søker å kombinere styrkene til de to nevnte behandlingskonseptene, og baserer seg på dødelige radioisotoper bundet til målsøkende antistoffer. Eller høypotente, onkologiske smartbomber, om du vil¹⁶.

Algeta satser også på alfafarmasøytiske forskningsprogram som ikke involverer radium-223, og ønsker å utvide teknologiplattformen sin for å kunne behandle et bredere spektrum av kreftsykdommer ved å bruke isotopen thorium-227. Satsingen på thorium-227 havner i den nevnte radioimmunitterapi-kategorien, for planen er å binde thorium-227, som i likhet med radium-223 er en alfastrålende isotop, til monoklonale antistoffer. Algeta håper å kunne utvikle en ny medikamentgruppe kalt Targeted Thorium Conjugates (målsøkende thorium-konjugater) som kan levere en thorium-last til en spesifikk del av kroppen. På denne måten kan man i teorien behandle et bredt spekter av kreftsykdommer. Algeta beskriver dette konseptet som det neste skrittet i kommersialiseringen av alfastrålende isotoper¹⁷. Foreløpig er forskningen på thorium-227 i den prekliniske fasen, men kliniske studier startes etter planen opp i 2014¹.

Algeta ønsker dessuten å utvide markedet for radium-223 til å omfatte mer enn bare CRPC-pasienter. Forskning på effekten av radium-223 på skjelettmetastaser hos pasienter med brystkreft er i fase 2 av den kliniske utprøvingen¹⁵.

DISKUSJON

Hvor troverdige er egentlig resultatene som er blitt presentert i oppgaven? Systematiske feil i legemiddelstudier er et velkjent fenomen som forekommer jevnlig i vitenskapens verden, og selv i tilsynelatende seriøse og overbevisende studier kan det skjule seg virkelighetsforvrengende bias. En sunn skepsis og kunnskap om hvilke kriterier som bør være oppfylt for at man skal kunne stole på et forskningsresultat er viktig å inneha både for nåværende og fremtidige medlemmer i legestanden. Diskusjonen er avgrenset til fase 3-studien ALSYMPCA – selve ildprøven for Alpharadin.

PASIENTMATERIALE MED DÅRLIG PROGNOSE

ALSYMPCA-studien, hvor hele 921 pasienter deltok, la grunnlaget for at Alpharadin (under det nye navnet, Xofigo) ble godkjent av FDA i vår. Antall deltagere er høyt, men om det skulle vise seg at deltagerne på en eller annen måte ble håndplukket for å skyve resultatene i favør av Alpharadin kan deltagerantallet være så høyt det bare vil uten at dataene blir noe mer troverdige av den grunn. Pasientene som deltok i denne studien led av langt fremskreden kreftsykdom med svært dårlig prognose, og av ulike grunner var docetaxel-behandling uaktuelt for alle pasientene (da studien startet opp var docetaxel førstelinjepreparatet for CRPC-pasienter). Noen pasienter var uegnet for docetaxel-behandling av medisinske grunner, mens andre hadde forsøkt docetaxel tidligere uten suksess eller simpelthen nektet å la seg behandle med cellegift av personlige årsaker. De hadde med andre ord lite å tape på å prøve et eksperimentelt legemiddel. Det er urimelig å forvente at et nytt og forholdsvis uprøvd legemiddel alene skal kunne utrette mirakler hos en slik pasientgruppe, og det er samtidig fornuftig å anta at eventuelle positive effekter som medikamentet skulle vise seg å ha ville vært langt tydeligere hos en mindre syk pasientgruppe. Små forskjeller i median overlevelse mellom intervensjon- og kontrollgruppen når pasientene man ser på er svært syke kan altså bety en potensielt stor overlevelsesgevinst for friskere pasienter. Det kan jo tenkes at enkelte medisiner virker like godt uavhengig av hvor syk man er, eller til og med virker bedre jo sykere man er, men dette hører nok til sjeldenhetene¹.

Pasientutvalget i en studie bør aller helst representere medikamentets målgruppe, men dette kan være vrient å få til i praksis fordi det kan være vanskelig, og til og med uetisk, og rekruttere forholdsvis ”friske” kreftpasienter til en studie hvor formålet er å teste ut en eksperimentell medisin uten veldokumentert effekt. Alle deltagerne i ALSYMPCA-studien hadde en dårlig prognose, og derfor kan man heller ikke si at pasientutvalget var et perfekt speilbilde av medikamentets målgruppe, selv om man nå har vist at også de sykeste kan ha god nytte av Alpharadin-behandling.

PASIENTUTVELGELSEN

Studien opererte med nokså liberale inklusjonskriterier. For å delta i studien måtte pasientene ha kastrasjonsresistent prostatakraft med minst to skjelettmetastaser påvist ved scintigrafi. De som hadde fått påvist viscerale metastaser ble ekskludert fra studien, og viscerale metastaser kunne heller ikke være en del av pasientens sykehistorie. Pasientene måtte dessuten ha symptomatisk sykdom med regelmessig behov for smertestillende medisiner eller ekstern strålebehandling på grunn av kreftrelaterte skjelettsmerter, og i tillegg ha fått slik smertelindrende behandling i løpet av de siste 12 ukene. PSA-verdien måtte være stigende og over et visst nivå, og den såkalte ECOG-scoren, en score som kvantifiserer kreftpasienters generelle helsetilstand og funksjonsnivå, måtte ligge mellom 0 og 2 (på en skala fra 0 til 5, hvor 0 tilsvarer ingen symptomer eller funksjonsnedsettelse). Videre skulle forventet gjenværende levetid være mer enn 6 måneder, blodverdiene skulle være innenfor visse grenser og nyre- og leverfunksjonen måtte være god nok. Pasienter som nylig hadde gjennomgått kjemoterapi, ekstern strålebehandling av større kroppsflater, systemisk radioterapi med radioisotoper, blodtransfusjon eller brukt erythropoietin-stimulerende midler ble også holdt utenfor studien, og det samme gjaldt pasienter med lymfeknutemetastaser eller ryggmargskompresjon. Og som nevnt var docetaxel-behandling av ulike grunner uaktuelt for alle som deltok i studien. Man regner med at 20 – 40 % av CRPC-pasienter med skjelettmetastaser av ulike grunner aldri får cellegift, og ved å kunne gi denne pasientgruppen et godt behandlingstilbud fyller dermed Alpharadin et viktig behov⁸.

Docetaxel var det soleklare førstelinjeparatet da studien startet, og det eneste legemiddelet som kunne gi CRPC-pasienter en veldokumentert overlevelsesgevinst. Pasienter som hadde utbytte av eller var aktuelle for slik behandling ble, av etiske grunner, vurdert til å være uaktuelle for studien, for det kunne jo tenkes at Alpharadin, som det nye og uprøvde legemiddelet det var, ikke ga en like god overlevelsesgevinst som docetaxel – eller i verste fall ikke ga noen særlig overlevelsesgevinst i det hele tatt. Og hva skulle man sagt til de pasientene som ofret docetaxel-behandling til fordel for Alpharadin da? Hva om Alpharadin hadde en enda verre bivirkningsprofil enn docetaxel? Det siste ville imidlertid vært overraskende basert på resultatene fra fase 1 og 2 og det man vet om cellegift og bivirkninger. For å unngå uheldige interaksjoner som kunne tenkes å oppstå mellom Alpharadin og docetaxel ville man heller ikke at pasientene skulle stå på cellegift samtidig som de fikk radiuminjeksjoner. Docetaxel er for eksempel benmargstoksisk, og siden radium-223 også svekker benmargen, så kunne det tenkes at en kombinasjon av disse to ville blitt en for tung byrde for kroppens blodcelleproduserende organ. For øyeblikket gjennomføres faktisk en studie hvor man ser på effekten av Alpharadin kombinert med docetaxel på CRPC-pasienter med metastaser til skjelettet, men før man ønsket å prøve ut en slik kombinasjon ville man altså slå fast at Alpharadin har en god effekt på overlevelse og at bivirkningene var så milde som det fase 1- og fase 2-studiene tydet på⁸.

Studien ble designet for å få frem forskjeller i overlevelse mellom de to gruppene, og med tanke på at Alpharadin ikke kan behandle noe annet enn skjelettmetastaser er det etter min mening forståelig at man ønsket å holde pasienter med kompliserende faktorer som metastaser i innvollsorganer eller lymfesystemet utenfor studien. Dette er tilstander som Alpharadin ikke er ment for å behandle, og pasienter med slike tilstander vil gjerne ha kort tid igjen å leve. Hvis man hadde inkludert behandlingsresistente pasienter som dette i studien, ville disse utgjort en fraksjon i radiumgruppen som uansett ikke ville merket nevneverdig bedring uavhengig av hvor god effekten av radium skulle vise seg å være. Således ville denne fraksjonen ødelagt for radium ved å vanne ut de pasientene som faktisk kunne tenkes å ha en god effekt av behandlingen, og den totale overlevelsesgevinsten for radiumgruppen ville blitt ufortjent lav. Det er tydelig at studiedesignet av samme grunn også har som formål å luke bort andre negative prognostiske faktorer ved å stille krav til pasientenes generelle helsetilstand og fysiologiske status.

Studiedesignet er ofte optimalisert for å få frem forskjeller og for å kunne stille det nye, eksperimentelle legemiddelet i best mulig lys. Men legemiddelfirmaene kan ikke være for selektive i pasientutvelgelsen uten å risikere at studien mister troverdighet. Om inklusjonskravene er for strenge kan de også risikere at godkjenningmyndighetene gir legemiddelet en begrenset brukstillatelse som kun omfatter en del av den faktiske målgruppen. Da ville kundegrunnlaget skrumpet inn til en liten del av hva det kunne ha vært fordi man testet medikamentet på en for snever og håndplukket pasientgruppe. Inklusjonskravene som gjelder for ALSYMPCA er langt ifra strenge, men det er rimelig å forvente at mange komplekse, multimorbide pasienter som ikke ville innfridd fase 3-studiens inklusjonskrav vil bli behandlet med Alpharadin i fremtiden. Ved å utelate disse fra studien vil ikke lenger studiepopulasjonen være et perfekt speilbilde av medikamentets målgruppe, noe den jo ideelt sett skal være. At speilbildet brister kan igjen medføre at resultatene forvrenges i større eller mindre grad og at visse bivirkninger og uheldige interaksjoner overses. Studien stilte for eksempel krav til pasientenes nyre- og leverfunksjon, og eventuelle komplikasjoner forårsaket av nedsatt funksjon i disse organene vil komme som lyn fra klar himmel for de legene som ikke har lest pakningsvedlegget godt nok (for der vil det nok stå at man bør være forsiktig med å gi medikamentet til pasienter med nedsatt funksjon i de nevnte organene).

Mange studier opererer nok med inklusjonskrav som kan oppfattes som litt strenge, men jeg synes ikke dette er tilfellet for ALSYMPCA. Tvert imot opererer studien med nokså liberale inklusjonskriterier, og det er av tidligere nevnte grunner forståelig at pasienter med alvorlige komplikasjoner som Alpharadin ikke kan gjøre noe med og pasienter med svært dårlig helse og prognose holdes utenfor studien. Studien stiller også krav til at svulstene i skjelettet skal være symptomatiske og at PSA-verdien skal være stigende eller over et visst nivå. Pasienter som ikke oppfyller disse kravene ville hatt en så god forventet overlevelse at forskjellen i overlevelse mellom de to gruppene ville blitt urimelig lav, og dermed ville disse på samme måte som de "altfor syke" pasientene forurenset studien ved å maskere den virkelige effekten av radium. De ville rett og slett overlevd "for lenge". Man kunne såklart utvidet varigheten av studien, men det er jo begrenset hvor mange år man har tid til å holde på. Pasienter som nylig hadde gjennomgått kjemoterapi, ekstern strålebehandling av større kroppsflater, systemisk radioterapi med radioisotoper, blodtransfusjon eller brukt erythropoietin-stimulerende midler ble også holdt utenfor studien. Grunnen til dette var at disse behandlingsformene enten svekker benmargen eller vitner om svekket benmargfunksjon, og de med dårlig benmargfunksjon ville man ikke inkludere i studien fordi radium-223 også kan svekke benmargen og dermed interagere på en uheldig måte med de nevnte behandlingene. I en fase

3-studie ønsker man først og fremst å se hvilke bivirkninger et legemiddel kan gi alene, ikke hvilke bivirkninger som kan oppstå gjennom uheldige interaksjoner med andre behandlinger¹.

ANDRE POTENSIELLE KILDER TIL BIAS

En annen kilde til bias er tidspunkt for avslutning av studien. Noen studier avsluttes for tidlig, slik at man ikke rekker å fange opp uheldige sideeffekter og alvorlige bivirkninger som først kommer til syne etter lang tid. Etter planen skulle det gjøres en avsluttende dataanalyse etter ca 640 dødsfall (interim-analyse etter ca 320 dødsfall), og oppfølgingsperioden etter siste injeksjon skulle vare i tre år. Det ble altså lagt en klar og tydelig plan for når studien skulle avsluttes, og oppfølgingsperioden var, basert på det man visste om radiumisotopens halveringstid og hvordan radium-223 utskilles fra kroppen, mer en lang nok til å fange opp både kortids- og langtidsbivirkninger. Studien pågikk i fem år og ble avsluttet etter 528 dødsfall. Studien ble altså avsluttet tidligere enn planlagt, og grunnen til det var at en uavhengig komité anbefalte tidlig avslutning av studien og overkrysning av pasientene i placebogruppen til radium på basis av de overbevisende resultatene fra interim-analysen. I 2013, fem år etter at studien ble startet opp, gjorde man en siste analyse av dataene, før noen form for overkrysning hadde funnet sted, og resultatene ble publisert i det prestisjefylte medisintidsskriftet *New England Journal of Medicine*⁸.

I noen studier kan det nye legemiddelet som prøves ut fremstå som mer effektivt enn det egentlig er fordi det sammenlignes med et medikament som er ”under pari”. Aller helst så bør man sammenligne med ”gullstandarden”, og i denne studiens tilfelle ville kanskje det vært docetaxel. Av tidligere nevnte grunner fikk ikke pasienter som var aktuelle for docetaxel-behandling delta i studien, og Alpharadin ble isteden sammenlignet med placebo. Alle pasientene ble tilbudt adekvat støttebehandling; såkalt ”best standard of care”. Definisjonen av ”best standard of care” var i denne studien veldig liberal, og inkluderte blant annet smertestillende, lokal strålebehandling, glukokortikoider, antiandrogener og østrogener. Det var opp til behandlende lege å bestemme hvilket behandlingsregime som var best for den enkelte pasient⁸. Dette gjør at studieresultatene i stor grad lar seg overføre til klinisk praksis.

KONKLUSJON

ALSYMPCA-studien er etter min mening designet på en god måte, og derfor mener jeg resultatene den kan vise til er til å stole på. Studien er dobbel-blind, slik at pasientenes forventninger til behandlingen ikke skal spille inn på resultatet, og slik at legen ikke skal kunne påvirke pasientens forventninger til behandlingen i en bestemt retning, favorisere pasienter som står på forsøksmedisinen eller velge hvilke pasienter som skal få den ene eller den andre behandlingen. I likhet med randomisering er dobbelt-blinding helt avgjørende for studiens troverdighet. Videre opererer studien med rimelige inklusjonskriterier, og pasientene følges over flere år slik at flest mulig bivirkninger fanges opp. Valget av placebo som komparator er fornuftig, men det kunne vært spennende å sammenligne med for eksempel docetaxel. Den liberale definisjonen av ”best standard of care” tillater behandlende lege å tilpasse behandlingsregimet til den enkelte pasient, sånn at pasientbehandlingen i studien gjenspeiler de sammensatte behandlingsoppleggene som benyttes i klinisk praksis og de skjønsmessige vurderingene som gjøres der. Studiens primære endepunkt (overlevelse) er klart og tydelig, og det samme kan sies om de sekundære endepunktene (tid til første SRE, visse endringer i ALP og PSA). Frafallet var også akseptabelt: 532 av totalt 921 pasienter (58

%) fikk alle de seks planlagte radium-223-injeksjonene (387 pasienter i radiumgruppen [63 %] og 145 pasienter i placebogruppen [47 %])⁸.

Siden ALSYMPCA-studien startet opp har flere spennende medikamenter i behandlingen av kastrasjonsresistent prostatakraft som Zytiga, Xtandi, Jevtana og Provenge kommet på markedet. Alpharadin har en svært mild bivirkningsprofil og en unik virkningsmekanisme som ikke overlapper med andre legemidler, og dette gjør radium-223 veldig godt egnet til å kunne brukes i kombinasjon med andre medikamenter, for eksempel en eller flere av de overnevnte nykommerne. En pågående fase 1-2 studie hvor pasientene i intervensjonsgruppen får *både* radium-223 og docetaxel vil etter hvert kunne si noe om hvor effektiv en slik kombinasjonsbehandling kan være⁸.

For å oppsummere det hele: ALSYMPCA-studien har satt fart i forskningen på medisinsk bruk av alfastrålende isotoper (kanskje kan radioaktive thoriumisotoper bundet til målsøkende antistoffer være en kreftbehandling for framtiden?), og viser altså en signifikant økt overlevelse med et legemiddel som er trygt og håndterbart for pasienter, helsepersonell og leverandører. Radium-223 vil både utfylle og konkurrere med eksisterende behandlingsalternativer. Cellegiftenes førstelinjerolle i behandlingen av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft må kanskje revurderes, og nytteverdien av alfastrålende isotoper i medisinen verden utforskes nå på nytt 115 år etter at de ble oppdaget¹⁶.

INTERVJU MED THOMAS RAMDAHL

For å finne ut mer om spørsmål rundt selskapets utvikling, marked, økonomi og produksjon tok jeg kontakt med Algeta, og fikk muligheten til å intervju Thomas Ramdahl, teknologidirektør og nestleder i selskapet (Chief Technology Officer og Executive Vice President). Intervjuet ble gjort 21.09.12. Her følger en kort beskrivelse av Ramdahls karriere og utdanning hentet fra Algetas hjemmesider:



Figur 8 Thomas Ramdahl (Chief Technology Officer) og Kari Dyvik (Senior Vice President i Algeta).

Dr. Ramdahl joined Algeta in 2001, and served as President and CEO until 2009. Between 1998 and 2001 he was Senior Vice President, Operations at Pronova Biocare AS where he headed all operation functions including raw material sourcing and manufacturing of bulk products, nutritional supplements and pharmaceutical products. Prior to Pronova, Dr. Ramdahl held several senior executive positions within the pharmaceutical, oil and gas and petrochemical divisions of Norsk Hydro ASA. Prior to this he was a research scientist and has more than 40 publications and is a co-inventor of several patents. Dr. Ramdahl gained a Ph.D. in Environmental Chemistry from the University of Oslo (1984) and an M.Sc. in Organic Chemistry from the Norwegian Institute of Technology (1979). He has also been engaged in executive training at IMD in Lausanne, Switzerland. Dr. Ramdahl is a Norwegian citizen and resides in Norway.

- **Kan du fortelle kort om hvordan selskapet (Algeta) har utviklet seg siden det ble stiftet i 1997 og frem til i dag?**
- Øyvind Bruland og Roy Larsen stiftet selskapet i 1997, og det som er viktig for et nytt, lite legemiddelselskap er å sikre seg patent og rettigheter til det man driver med. Så det som ble gjort de første årene var å gjøre eksperimenter som man kunne bruke som grunnlag for patentet, og bruken av radium-223 til behandlingen av skjelettmetastaser ble patentert. Øyvind Bruland har faktisk aldri vært direkte ansatt i selskapet, men har alltid vært tilknyttet selskapet og sittet i styret. Roy Larsen har jobbet her en god stund. Det som er viktig er, for det første, å sikre patenter, og for det andre så er det viktig å gjøre prekliniske studier, sånn at man får den dokumentasjonen man trenger for å starte de kliniske studiene. Myndighetene skal jo alltid godkjenne dataene på forhånd før man kan starte fase 1.
Det er gjort veldig mye forsøk med en annen radiumisotop, radium-224, så man bygde veldig mye på erfaring fra disse forsøkene, hvor radium-224 var blitt gitt til tusenvis av pasienter og viste at dette middelet var forholdsvis sikkert å bruke (*mer enn 1000 pasienter med Bekhterevs sykdom ble i tidsrommet 1950-85 behandlet med radium-224^{3, 26}*).
- Så fikk man da tillatelse til å starte fase 1-studiet i 2001, og det var en studie som pågikk både i Norge og i Sverige.
- **Da tok det altså fire år, fra selskapet ble stiftet til man kunne begynne med fase 1-studiet, så det tar med andre ord litt tid før man får kommet i gang med den kliniske utprøvingen?**
- Det er jo egentlig ikke så lang tid. Fire år fra man starter selskapet til man starter klinikk, det er ikke spesielt lang tid det altså.
- **Hva er det man gjør de fire årene da, frem til man kan begynne med fase 1?**
- Nei, det er altså disse eksperimentene da. Man måtte sikre patentet og så videre, og skaffe dokumentasjon på at legemiddelet er sikkert. Det ble gjort dyrestudier som viste at det virkelig hadde effekt i dyremodeller, og man viste blant annet at radium-223 ga økt overlevelse hos rotter med skjelettmetastaser. Det er effektbeviset man må ha, også må man også gjøre toksisitetsstudier for å vise at middelet ikke er giftig. I den første fase 1-studien deltok 31 pasienter, og vi kjørte flere fase 2-studier hvor flere hundre pasienter var involvert. I Fase 3 var det 921 pasienter med, fordelt på over hundre sykehus i 19 land, for du må jo få inn nok pasienter på kort tid, og man har liksom ikke over 900 prostatakreftpasienter gående på radiumhospitalet!
- **Hva er det man må gjøre for å få dette patentet? Er det de kliniske studiene som avgjør om man får det?**
- Nei, man trenger bare å komme med en oppfinnelse som ikke er beskrevet før. Det var jo ingen som hadde beskrevet bruken av radium-223 i behandlingen av skjelettmetastaser tidligere, og dermed kunne man få et patent på det.
- **Henvender man seg til et internasjonalt patentforbund da, eller begynner man først i Norge?**
- Man begynner gjerne i et enkeltland, for eksempel Norge eller England, men innen et år må man sende søknaden til hele verden. Det er noe som heter PCT-søknad, en internasjonal patentavtale, som gjør at når du sender inn en søknad så har du egentlig sendt til alle land i hele verden. Til slutt så må du oversette patentsøknaden til hvert enkelt lands språk, så det er en veldig dyr og omfattende prosess. I tillegg må vi hvert eneste år betale en avgift for å holde patentet gående, og patentet er gyldig i 20 år. Dette ble sendt inn i 1999, som betyr at patentet utløper i 2019, og det er det som ofte er tilfellet med legemidler, at man bruker så lang tid på utvikling og uttesting at

det gjenstår veldig lite av patenttiden når produktet endelig kommer på markedet. Dette er grunnen til at prisen på nye legemidler kan være ganske høy, for når man begynner å selge det så har man relativt få år på å tjene inn igjen de pengene man har brukt før konkurrenter lanserer billigere alternativer.

- **Er det noen egne regler når det gjelder patent på medisiner?**

- Nei, det er ikke noen spesielle krav til at legemiddelet må være trygt eller sikkert på dette stadiet.

- **Hvilke er de viktigste regulerende myndighetene som man må få godkjent produktet av, og hvor langt har dere kommet i godkjenningen av produktet?**

- Man må søke i hvert enkelt land for å få lov til å gjøre kliniske studier, og for å få en endelig markedsføringstillatelse må man henvende seg til forskjellige kontrollorganer, som for eksempel FDA (Food and Drug Administration), som bestemmer i USA, EMA (European Medicine Agency), som bestemmer i hele EU og Statens Legemiddelverk, som bestemmer i Norge. Vi kommer til å sende inn en søknad i løpet av 2012, både til Europa og USA, for å få godkjent produktet vårt for markedsføring. Dette er en enormt omfattende søknad som kan være på mer enn en million sider, og inneholder informasjon om prekliniske studier, kliniske studier og produksjon. Godkjennelsesprosessen kan ta opp imot et års tid, så vi vet ikke før i 2013 en gang om dette blir godkjent eller ikke, men vi har store forhåpninger om at det skal bli godkjent. Og etter en eventuell godkjennelse kan prisforhandlingen med myndighetene starte, for det er jo de som stort sett plukker opp regningen. Etter at fase 3-studiene viste at Alpharadin har god effekt så har det nå blitt godkjent et såkalt "extended access program" som gir pasienter muligheten til å bruke legemiddelet, selv om det ikke er på markedet ennå.

- **Hvor mye penger har dere brukt på å teste ut og utvikle produktet?**

- Til sammen så har vi brukt ca 800 millioner siden selskapet ble startet. Disse pengene kommer fra aksjesalg og fra ulike investorer som har investert penger i bytte mot eierandeler. Kliniske studier koster veldig mye penger, særlig fase 3, for man betaler sykehusene for pasientene, også betaler man andre selskaper for å følge opp disse pasientene. Det er en enorm papirmølle, og alt skal dokumenteres opp og ned, og vi i Algeta har ikke kapasitet til å drive med dette selv. Lønn til de ansatte er nok en mindre del av de totale utgiftene. I starten så var vi jo bare ti personer i mange år, også har vi vokst kraftig i det siste, men vi er ikke mer enn 80 personer i dag.

- **Hvordan skal Alpharadin markedsføres?**

- På dette stadiet har vi ikke lov til å markedsføre som sådan, så vi jobber med å spre det faglige gjennom medisinske kongresser og vitenskapelige tidsskrifter. Det er strengt forbudt å markedsføre et produkt som ikke er godkjent, og om vi skulle bli for ivrige på dette så kan straffen bli at vi ikke slipper inn på markedet. Det er stor interesse for Alpharadin, og på de store konferansene blir vi alltid nevnt som en av de viktige legemidlene innenfor vårt område som kommer til å bli brukt i fremtiden.

Vi har en markedsføringsavtale med Bayer, og deres planer for hvordan produktet skal markedsføres er ikke helt krystallklare for oss. Vi skal samarbeide med Bayer i USA, og der skal både inntektene og utgiftene deles 50-50. I resten av verden vil Bayer ta alle utgifter, også betaler de oss en såkalt royalty – det vil si at vi får en prosentandel av salget til slutt. Når det gjelder markedsføringsstrategien kommer vi til å bruke et stort antall salgsrepresentanter som reiser ut i felten og snakker med sykehus og leger, særlig urologer, onkologer og nukleærmedisinere. Om produktet blir godkjent så er det fritt frem for markedsføring, og da kommer vi også til å ha egne "stands" på

legekongresser, hvor vi presenterer produktet vårt for utvalgte segmenter av legestanden.

- **Hva tror du produktets markedsøkonomiske potensiale er?**
- Det er vanskelig å si eksakt, men vi tror at Alpharadin har et såkalt blockbuster-potensiale, og en blockbuster innenfor legemiddelbransjen er noe som selger for mer enn en milliard dollar per år.
- **Hvor stort er markedet, og hvor stor andel av markedet har dere forhåpninger om å dekke?**
- Årlig dør 100 000 pasienter med prostatakreft i Europa og USA, og ytterligere 100 000 dør av brystkreft. Av de pasientene som dør av prostatakreft så har de aller fleste benmetastaser, og derfor gir tallet 100 000 et godt bilde av størrelsen på markedet vi opererer i. Mange av pasientene med brystkreft lider jo også av benmetastaser.
Selv veldig vellykkede preparater tar kanskje ikke mer enn 50 % av markedet, så om vi skulle nærme oss det så ville det vært en enorm suksess.
- **Når ble Algeta børsnotert?**
- Det var i mars 2007.
- **Og hvordan har aksjekursen utviklet seg siden børsnoteringen?**
- Den har gått opp og ned som en berg-og-dal-bane. Da vi børsnoterte oss lå aksjeprisen på 47 kr, men i 2008 slo finanskrisen inn og kursen var nede i 6,50. Etter finanskrisen så har det snudd, og nå ligger kursen på ca 145 kr. I 2007 var selskapet verdt rundt 500 millioner, og i dag er det verdsatt til 6 milliarder!
- **Hvordan og hvor produseres Alpharadin?**
- Det er på Kjeller, et sted i nærheten av Lillestrøm, hvor produksjonen foregår i samarbeid med Institutt For Energiteknikk (IFE). De har siden 50-tallet vært den nasjonale kompetanseenheten for produksjon av radiofarmaka, og vi har hatt et samarbeid med dem helt fra starten av. I løpet av de siste to årene har vi bygget en stor fabrikk som skal forsyne verdensmarkedet med Alpharadin. Produksjonsutstyret i fabrikkene er det vi som har designet og bygd, mens det er IFE som skal operere det fra dag til dag.
- **Hva slags type maskiner trengs for å lage Alpharadin?**
- Man trenger ikke en maskin som sådan. Man bruker bare actinium-227 som man har i en løsning. Actinium-227 har en halveringstid på 22 år og vil over tid omdannes til radium-223 via thorium-227. Etter noen uker så har man da en viss mengde radium-223 i den løsningen som man kan hente ut. Så vi har altså en rekke slike actinium-generatorer som kan "melkes" på regelmessig basis. Det er enkelt å produsere radium-223 i forhold til mange andre radiumisotoper, fordi det ofte er nødvendig å gå aktivt inn og manipulere isotopen med for eksempel stråling for å fremstille det ønskede produktet, men i vårt tilfelle kan vi bare la actinium ligge i løsning og la naturen gjøre jobben.
- **Hvor stor er produksjonskapasiteten til fabrikkene?**
- Det tror jeg ikke vi sier så mye spesifikt om, men vi har god kapasitet til å forsyne markedet i mange år fremover. Hvis alle pasientene som kunne hatt nytte av Alpharadin ønsker seg det så må vi nok utvide kapasiteten, men det går det an å gjøre. Vi har faktisk ved siden av det rommet hvor produktet lages et tomt rom hvor man kan sette inn en eksakt kopi av samme linje, og på den måten kan man doble kapasiteten.
- **Er det dyrt å lage produktet?**
- Ofte er kostnaden av å produsere legemiddelet ganske liten i forhold til prisen, for prisen kommer ikke bare an på hva det koster å lage ting. Prisen avhenger også av

hvor mye penger man har brukt på å utvikle og teste ut produktet. Hvis dette går slik vi håper så har vi vært heldige og fått kjøre ett og samme prosjekt hele veien til mål, men ofte har legemiddelselskaper flere prosjekter på gang samtidig, og alle disse når ikke frem. Så inntektene fra de legemidlene som når frem må dekke alle utgifter relatert til alle de ulike prosjektene, også de man ikke kom helt i mål med. Så derfor blir jo prisen på legemidler ofte høye sånn folk ser det, og de faktiske produksjonskostnadene kan utgjøre en forholdsvis liten del av prisen. Våre produksjonskostnader er verken høye eller lave.

- **Hvem er deres største konkurrenter?**

- Det er kanskje Zytiga og Xtandi som er de største konkurrentene våre, men vi tror at de legemidlene vil bli brukt tidligere i sykdomsforløpet. Også har vi cellegiftene da, Taxotere og Jevtana. I tillegg har vi en vaksine som heter Provenge.

- **Hvilke fordeler og eventuelt hvilke ulemper har Alpharadin i forhold til konkurrentene sine?**

- Fordelen vår er at vi har en veldig mild bivirkningsprofil, så sammenlignet med cellegiftene, som har ekstreme bivirkninger, ligger vi veldig godt an. Vi har omtrent like god effekt på overlevelse som Zytiga og Xtandi, og en bedre effekt på overlevelse enn cellegiftene. Vi har dessuten en god effekt mot såkalte skjelettrelaterte hendelser, som for eksempel skjelettsmerter, brudd og ryggmargskompresjoner, i forhold til de andre preparatene.

De siste årene har det kommet nye legemidler mot skjelettmetastaser på løpende bånd. Taxotere var først ute blant de jeg har nevnt så langt, og det kom i 2004. I 2010 kom vaksinen, Provenge, og en ny cellegift, Jevtana. Zytiga, det ene hormonpreparatet, kom i 2011 og Xtandi kom i 2012, så det har kommet veldig mye nytt i det siste. Forhåpentligvis kommer også vi på markedet i 2013.

KILDER

1. Professor Øyvind Bruland.
2. Larsen RH and Bruland ØS: Radium Revisited. In: Bruland ØS and Flægstad T: Targeted Cancer Therapies – An Odyssey. ISBN 82-91378-32-0, Ravnetrykk 2003, pp 195-203.
3. ”Alpharadin – fra Ide til Medikament”, powerpoint-fil fra foredrag holdt på Beitostølen den 29. januar 2011 for Norsk Selskap for Farmakologi og Toksikologi (NSFT).
4. Bruland ØS, Jonasdottir TJ, Fisher DR, Larsen RH: Radium-223 - From Radiochemical Development to Clinical Applications in Targeted Cancer Therapy. Current Radiopharmaceuticals, 2008, 1, 203-208.
5. Hafeez S and Parker C: Radium-223 for the treatment of prostate cancer. Expert Opin. Investig. Drugs 2013, 22(3):379-387.
6. Nilsson S, Larsen RH, Bruland ØS, et al: First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. Clin Cancer Res. 2005 Jun 15, 11(12):4451-9.
7. Nilsson S, Franzén L, Parker C, et al: Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone refractory prostate cancer: a randomized, multicentre, placebo-controlled phase 2-study. Lancet Oncol. 2007 Jul, 8(7):587-94.

8. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al: Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18, 369(3):213-23.
9. Thomas Ramdahl, Chief Technology Officer i Algeta.
10. Bruland ØS, Larsen RH: Treatment of Osteoblastic Skeletal Metastases by the Alpha-Emitting Bone-Seeker Radium-223. In: Baum: *Therapeutic Nuclear Medicine*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013, in press.
11. http://en.wikipedia.org/wiki/Alkaline_phosphatase
12. <http://nhi.no/sykdommer/mann/undersokelser/psa-prostata-spesifikt-antigen-3057.html>
13. http://en.wikipedia.org/wiki/Clinical_trial#Phases
14. <http://www.oncolex.no/Bryst.aspx>
15. “Utviklingen av kreftlegemiddelet Alpharadin – fra forskning til kommersialisering”, powerpoint-fil fra foredrag holdt ifm med fagseminar 7/3-13.
16. Vapiwala N, Glatstein E: Fighting Prostate Cancer with Radium-223 – Not Your Madame’s isotope (Editorial). *N Engl J Med* 2013 Jul 18, 369; 3.
17. <http://www.algeta.com/our-research/thorium-227/>
18. <http://www.dn.no/forsiden/borsMarked/article2614595.ece>
19. <http://www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Fakta-om-kreft-test/Prostatakreft/>
20. <http://www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Fakta-om-kreft-test/Brystkreft-Alt2/>
21. Crawford D, Flaig T: Optimizing Outcomes of Advanced Prostate Cancer: Drug Sequencing and Novel Therapeutic Approaches. *Oncology*. 2012 Jan, 70-7.
22. Hoffman-Censits J and Kelly K: Enzalutamide: A Novel Anti-androgen for Patients with Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research* March 15 2013, 19; 1335.
23. Sartor O, Hoskin P, Bruland OS: Targeted radio-nuclide therapy of skeletal metastases. *Cancer Treat Rev*. 2013, 39 (1), 18-26.
24. Lange P, Vessella R: Mechanisms, hypotheses and questions regarding prostate cancer micrometastases to the bone. *Cancer Metastasis Rev* 1999; 17: 331-6.
25. Bruland OS, Nilsson S, Fisher DR, Larsen RH: High linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter ²²³Ra: adjuvant or alternative to conventional therapies? *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6250s-6257s.
26. Spiess H: Life-span study on late effects of ²²⁴Ra in children and adults. *Health Phys* 2010 Sep; 99 (3): 286-91.
27. <http://www.dn.no/forsiden/naringsliv/article2230965.ece>
28. <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/76305>