



Danish Comprehensive Cancer Center



DMCG.dk

Danske Kræftforskningsdage

Odense 30-31 August 2018

Om nødvendigheden af patientinvolveret klinisk forskning

Jens Overgaard

Afd. for Eksperimentel Klinisk Onkologi

Aarhus Universitetshospital

jens@oncology.au.dk

Klinisk kræftforskning - hvad er det, og hvorfor er det nødvendigt?

Formål med klinisk forskning

Formålet med klinisk kræftforskning er at få nye forskningsresultater fra laboratoriet afprøvet på patienter med det formål at udvikle nye og bedre behandlingsmetoder for kræftsygdomme.

Klinisk forskning er det, der foregår, inden et nyt lægemiddel eller en ny måde at behandle på kan blive godkendt og taget i brug som standardbehandling. Det er her, man får svaret på, hvad der virker bedst og på hvem.

Forskerne leder efter behandlinger, der virker bedre - eller som giver færre bivirkninger - end de behandlinger, man allerede kan tilbyde. Klinisk forskning kaldes også for eksperimentel behandling eller forsøgsbehandling.

Er der brug for ny viden?

Statsminister Lars Løkke Rasmussens
nytårstale den 1. januar 2017

STATSMINISTERIET, CHRISTIANSBORG DIREKTE

Rektangulært klip

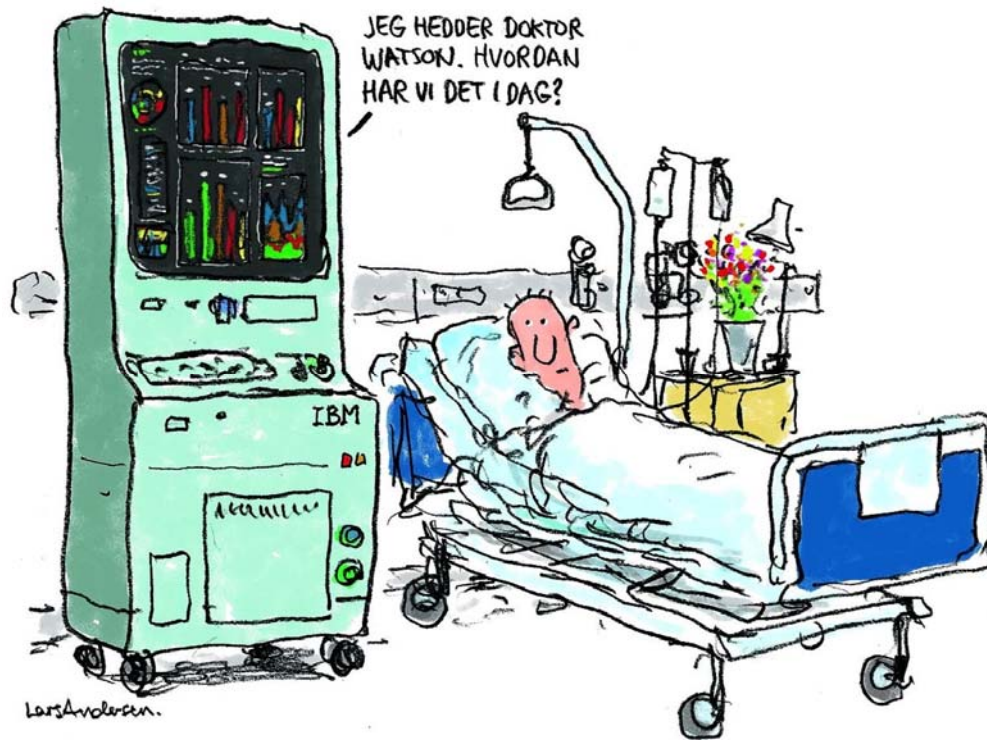
Supercomputere kan stille
bedre diagnoser end lægerne.

DR 

»Kunstig intelligens« skal redde både de syge og sundhedsvæsenets økonomi

Danske Regioner lancerer stortilet investeringsprogram til fire milliarder, som skal bruges på at rulle ny teknologi ud i sundhedssektoren

ONSDAG D. 5. APRIL 2017 KL. 20:00



Danske kræftlæger skal teste supercomputer

De første danske læger får nu mulighed for at afprøve supercomputeren Watsons kunstige intelligens til at finde den bedste behandling af kræftpatienter.

Supercomputer til kamp mod kræft

Tirsdag d. 12. februar 2013, kl. 09:56





"Vi troede, at vi fik en specialist ind af døren, men en tredjedel af Watsons svar var fejlbehæftede, en tredjedel var ok, og den resterende tredjedel var ikke præcise nok," siger Leif Panduro Jensen, der er centerleder på Finsencenteret ved Rigshospitalet

Supercomputeren Watson får sonderlemmende kritik

Skrevet af Maria Cuculiza d. 13. oktober 2017 i kategorien Nyheder

Er kognitiv databehandling, kunstig intelligens og sprogteknologi via computerteknologi vejen frem til en hurtigere og højere kvalitet i dansk kræftbehandling?

Det spørgsmål har teknologivirksomheden IBM de seneste år besvaret med et uforbeholdt runding ja med henvisning til virksomhedens supercomputer, Watson Oncology, der angiveligt ifølge IBM sammenkoble den enkelte patients journal med alle relevante forskningsresultater, de mest almindelige lærebøger, viden fra andre patientjournaler og alle relevante databaser i verden for således i løbet af få sekunder at foreslå de mest relevante behandlingsforslag til den enkelte kræftpatient.

Watson Oncology har ikke set ud til at være en succes.

Men Watsons svar var forskellige og respekterede patientens ønsker.

Kritikken kom fra Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

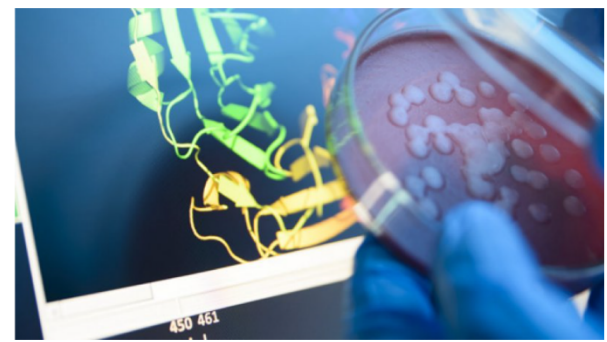
Dr. Watsons svar var fejlbare.

"Dr. Watsons svar var fejlbare, men en tredjedel af Watsons svar var fejlbehæftede, en tredjedel var ok, og den resterende tredjedel var ikke præcise nok."

Dens behandlingsforslag er for amerikanske i kraft af, at den i alt for høj grad anvender amerikanske studier – også selv om de er af ringere kvalitet end for eksempel europæiske tilsvarende studier af højere kvalitet. Og den gav os behandlingssvar med ringere evidens," siger Leif Panduro Jensen og fortsætter:

"Dr. Watson Oncology skaber ingen ny viden og er ikke i besiddelse af et netværk, som kan feede data om særskilte patientgrupper. Den har svært ved at læse journaler. Der er kun rudimentært tale om kunstig intelligens. Den består primært af information fra det amerikanske hospital Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Der foreligger ingen tredjeparts undersøgelser af Watsons kvalitet og ingen former for eksterne reviews. IBM har sluppet markedsføringsmaskinen løs uden at kontrollere, hvordan man skulle konstruere og bygge selve produktet, lyder nogle af kritikpunkterne om Watson for Oncology, som IBM ellers satser på skal være med til at vende virksomheden væk fra at være et hardware selskab til et "åbent i Skyen" -firma baseret på det globale markeds skarpeste kunstige intelligens."

Doktor Watson i modvind: Foreslog livsfarlig medicin til danske patienter



Flere kræftlæger mener, at IBM's kognitive intelligens Watson Oncology er alt for umoden. Dansk forsøg på Rigshospitalet blev stoppet efter massiv fejlrate.

Jobfinder

- RELATEREDE JOB
- TeesuVac Operations Development Engineer
 - AARHUS UNIVERSITY Academic Technician
 - Silkeborg Engageret medarbejder til regnvands- og spildevandsområdet
 - AARHUS UNIVERSITY Full professors in Chemical Engineering
 - GEA Process Engineer for powder handling

- Ingen tredjeparts undersøgelser af Watsons kvalitet
- Ingen eksterne reviews trods udbredelse på fem kontinenter
- Ingen offentlig regulering og kvalitetskontrol
- Svært ved at læse journaler
- Ikke i besiddelse af et netværk af institutioner som feeder data om særskilte patientgrupper
- Fortæller ikke hvorfor den vælger en kræftbehandling fremfor en anden idet den nok angiver litteraturen bag forslag, men ikke hvorfor den vælger et forslag frem for et andet
- IBM, som er i hård konkurrence med blandt andre Amazon, Microsoft og Google om et fremtidigt digitalt sundhedsmarked som forventes i nær fremtid at blive på 200 milliarder dollars, har sluppet markedsføringsmaskinen løs for tidligt og uden at kontrollere, hvordan produktet skulle konstrueres og bygges.
- Dr. Watson er fremtidens forretning for IBM, som har haft faldende indtjening de seneste 21 kvartaler.

Er der brug for ny viden?

JA - altid

Statsminister Lars Løkke Rasmussens
nytårstale den 1. januar 2018

Og vi har
god brug for pengene. Til tryk ældrepleje. Bedre kræftbehandling. Mere forskning. Bedre infrastruktur.

Dias nummer 6

JO1

Jens Overgaard; 29-08-2018

Holdningsmæssige basis:

Udviklingen i kræftbehandling skal ske på et forsknings baseret grundlag

- både det vi gør i dag (evidence based) og det vi vil fremover (generering af "evidence")?

Det har vi gennem mere end 30 år udviklet en stærk og udbytterig tradition for i Danmark

2 forudsætninger

- som vi hylder og tror vi følger:

Vi ved hvad vi gør

Vi har viden og 'evidens'

Vi gør hvad vi ved

Vi giver 'evidens baseret behandling'

- og for at gøre det skal vi have en
brugsanvisning: Klinisk retningslinie

Vi (f.eks. DMCG og RKKP) er meget fokuseret på at lave 'evidens baserede kliniske retningslinier'

- og be

il at en

Evidensniveauer og styrkegraderinger af anbefalinger

Anbefaling	Evidensniveau	Behandling/forebyggelse	Prognose	Diagnose	Sundhedsøkonomisk analyse
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af prospektive kohortestudier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier.
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg.	Prospektivt kohortestudie med > 80% follow-up.	Uafhængig blind sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og reference testen.	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	1c	Absolut effekt. ("Alt eller intet")	Absolut effekt ("Alt eller intet")	"Patognomoniske" testresultater.	Klart god eller bedre, men billigere. Klart dårlig eller værre, men dyrere. Klart bedre eller værre, men til samme pris.
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier.	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier.
	2b	Kohortestudie.	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg, eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten, eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	2c	Databasestudier.	Databasestudier.		
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser.		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Analysen uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	3b	Case-control undersøgelse.			Analyse uden sensitivitsanalyse.
	4	Opgørelser, kasuistikker.	Opgørelser, kasuistikker.	Referencetesten er ikke anvendt blindt og uafhængigt.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.		

Udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" (May 2008) http://www.cebm.net/levels_of_evidence.aspx#levels

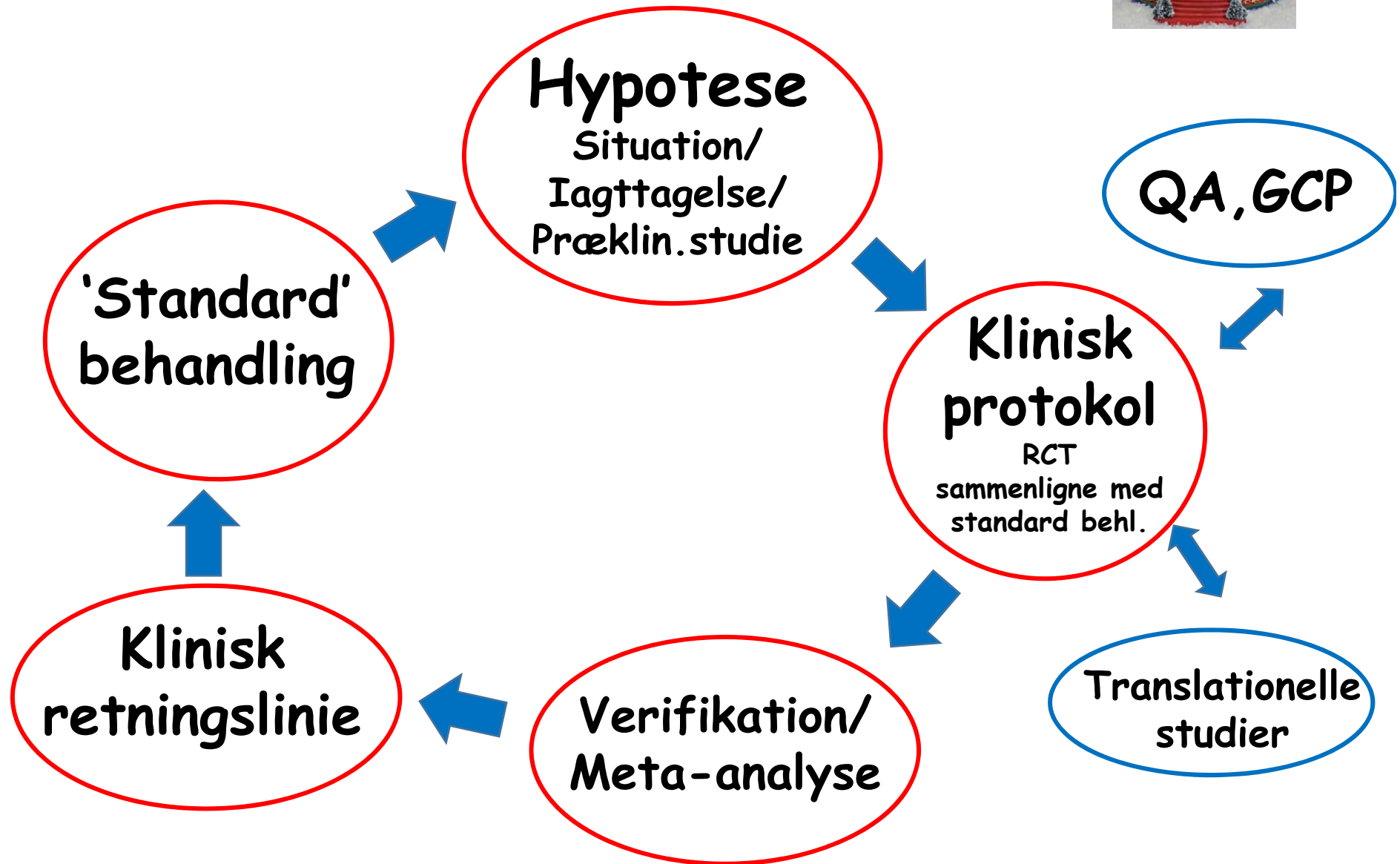
**Den kliniske kræftforskning handler
om at skabe denne 'evidens'**

I princippet kan man indsamle kliniske iagttagelser på 2 måder:

Man kan handle først og tænke bagefter (retrospektive studier)

Man kan tænke først og handle derefter (prospektive studier - kliniske protokoller)

'La Ronde' i prospektiv klinisk forskning



2 scenarier:

Enten er man selv i førertrøjen
- og generer hypotese og protokol på
baggrund af eget miljø.

eller man får det (hele) serveret
udefra (ofte af 'industrien'), og skal
tilpasse sig andres/fælles vilkår
(og kommercielle interesser)

2 scenarier:

Enten er man selv ansvarlig for at sætte trøjen
- og - og det var vi rigtig gode til i "gamle dage" nok på
og til at eget miljø.

(eller man får det (hele) serveret
udefra (ofte af 'industrien'), og skal
tilpasse sig andres/fælles vilkår
(og kommercielle interesser))

For 40 år siden:

De første cellegifte kom frem, og i 1970'erne kom der et gennembrud i den medicinske kræftbehandling af solide tumorer (cisplatin)

Dette medførte behov for samarbejde og grundlaget for multidisciplinære samarbejder blev skabt.

De første "DMCG'er" så dagens lys

En relevant sidebemærkning:

DMCG konceptet er noget helt unikt. Ingen andre steder i verden har man et nationalt multidisciplinært samarbejde der involverer alle kræftområder og alle faglige aktører - og som rækker ud til alle landets patienter.

Det skal vi værne om og styrke.

DAHANCA.dk



1977
40
2017
DBCG

Vi startede store nationale kliniske trials (og sådan noget kan man ikke lave uden at have ensartet behandling - så derfor blev der lavet retningslinier)

Kort og godt lavede vi (i 1980'erne):

Nationale (forsknings) databaser

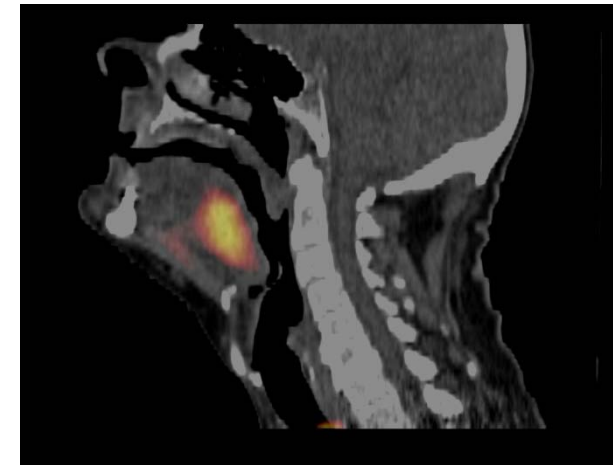
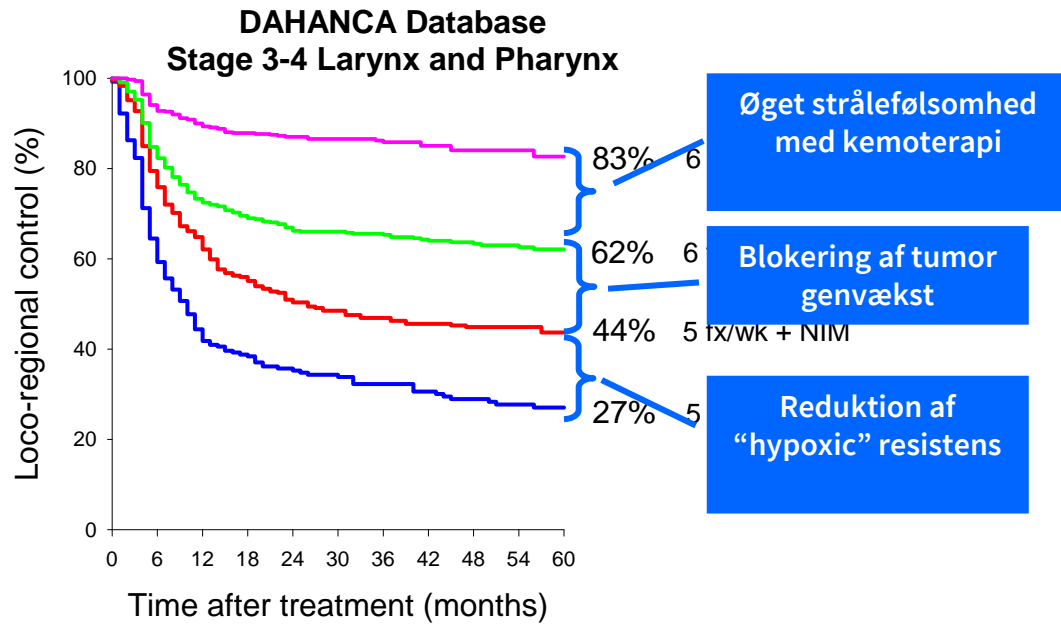
Nationale retningslinier

Nationale kliniske studier - der igen dannede grundlag for nye og bedre retningslinier (og behandling):

og (resultatet) af de kliniske studier
medførte at kræftbehandlingen blev
bedre !

Et par eksempler:

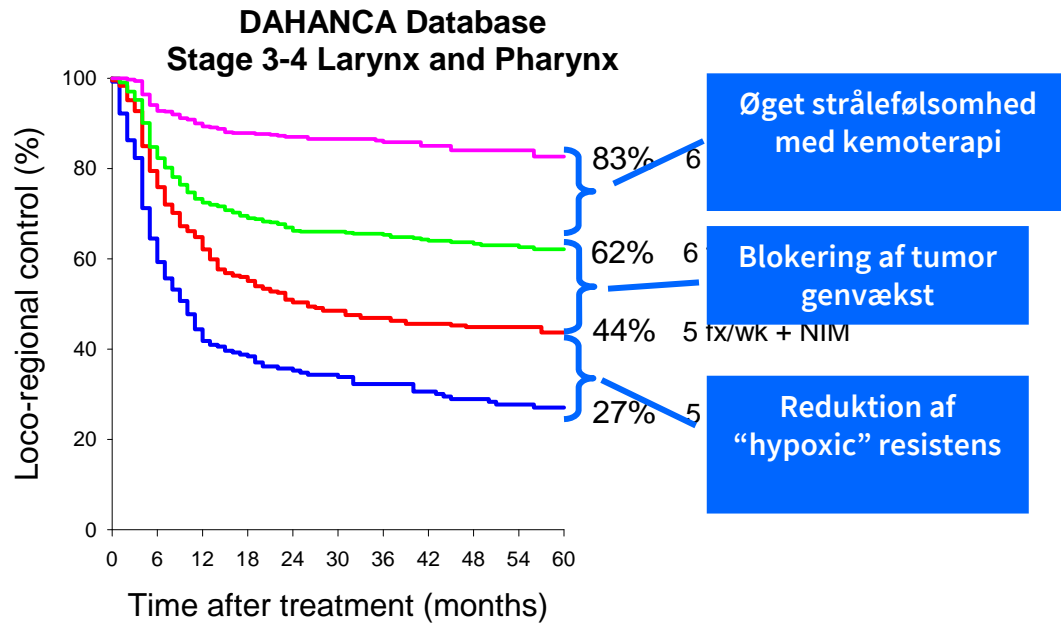
Eksempel: Biologisk baseret udvikling af strålebehandling af hoved-hals kræft



DAHANCA.dk



Eksempel: Biologisk baseret udvikling af strålebehandling af hoved-hals kræft (30 års arbejde på 30 sekunder)



Status 2015: 83% helbredt



Status 1985: 27% helbredt



The New England
Journal of Medicine

© Copyright, 1997, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 337

OCTOBER 2, 1997

NUMBER 14



POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY IN HIGH-RISK PREMENOPAUSAL WOMEN
WITH BREAST CANCER WHO RECEIVE ADJUVANT CHEMOTHERAPY

MARIE OVERGAARD, M.D., PER S. HANSEN, M.D., JENS OVERGAARD, M.D., CARSTEN ROSE, M.D.,
MICHAEL ANDERSSON, M.D., FLEMMING BACH, M.D., MOGENS KJAER, M.D., CARL C. GADEBERG, M.D.,
HENNING T. MOURIDSEN, M.D., MAJ-BRITT JENSEN, M.Sc., AND KARIN ZEDELER, M.Sc.,
FOR THE DANISH BREAST CANCER COOPERATIVE GROUP 82b TRIAL

3083 pts (verdens største)

> 6000 citations

>200 editorials

basis for intl. guidelines

Spin of: 8+ phd afhandlinger

1 patent (gen-profil)

DBCG82 bc

Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82b and 82c randomized trials*
Jens Overgaard^b

Development and Validation of a Gene Profile Predicting Benefit of Postmastectomy Radiotherapy in Patients with High-Risk Breast Cancer: A Study of Gene Expression in the DBCG82bc Cohort
Trine Tamm¹, Hayat Mohammed², Siren Myhre^{3,4,5}, Marianne Kyndi¹, Jan Alnæs¹, Anne-Lise Borresen-Dale^{3,4}, Therese Sorlie^{3,4}, Arnaldo Frigessi⁶, and Jens Overgaard¹

Study of Failure Pattern Among High-Risk Breast Cancer Patients With or Without Postmastectomy Radiotherapy in Relation to Adjuvant Systemic Therapy: Long-Term Results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c Randomized Trial
Marie Overgaard^c, Hanne M. Nielsen^a, Flemming B. Sørensen^b, Helle Knudsen^d, and Jens Overgaard^a

Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials

Inger Højris, Marie Overgaard, Jens Juul Christensen, Jens Overgaard, on behalf of the Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group

Postmastectomy irradiation

High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: A subgroup analysis of DBCG 82 b&c ¹²

Marianne Kyndi^{a,b,*}, Marie Overgaard^c, Hanne M. Nielsen^a, Flemming B. Sørensen^b, Helle Knudsen^d, and Jens Overgaard^a

ARTICLES

Articles

Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial

Marie Overgaard, Maj-Britt Jensen, Jens Overgaard, Per S Hansen, Carsten Rose, Michael Andersson, Claus Kamby, Mogens Kjær, Carl C Gadeberg, Birgitte Bruun Rasmussen, Mogens Blichert-Toft, Henning T Mouridsen

Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials



EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group)*



Summary

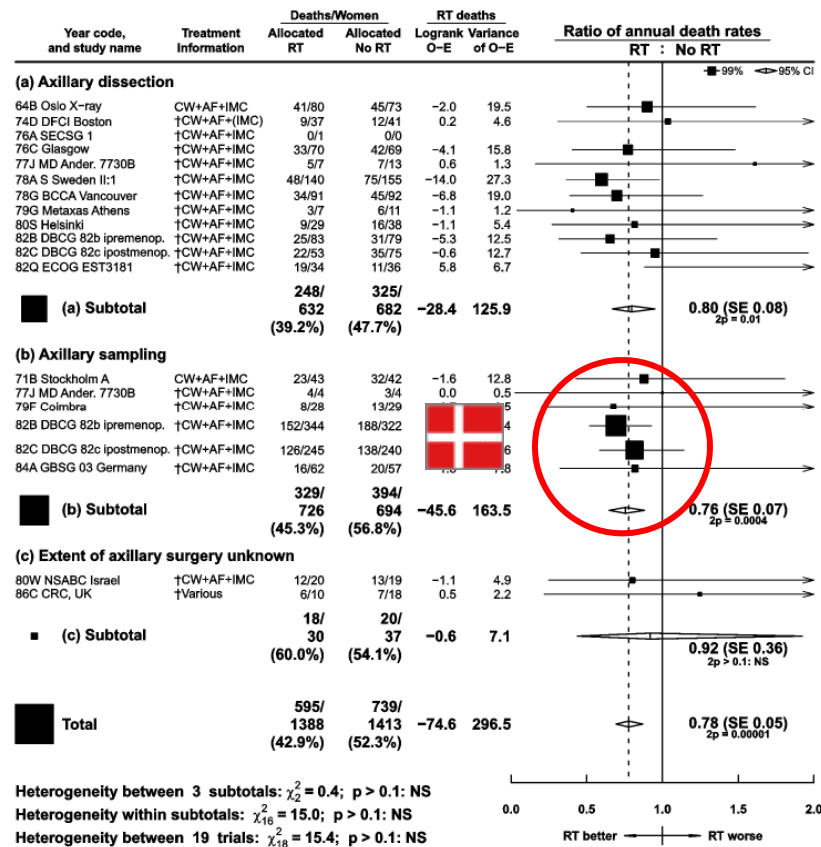
Background Postmastectomy radiotherapy was shown in previous meta-analyses to reduce the risks of both recurrence and breast cancer mortality in all women with node-positive disease considered together. However, the benefit in women with only one to three positive lymph nodes is uncertain. We aimed to assess the effect of radiotherapy in

Lancet 2014; 383: 2127-35

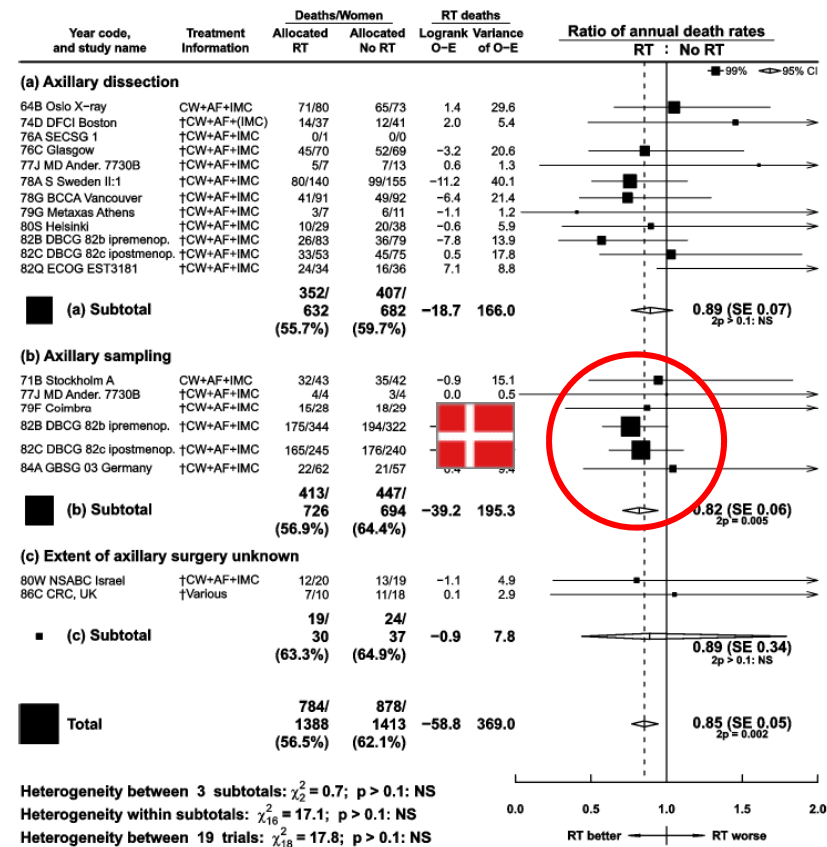
Published Online

March 10, 2014

Breast cancer mortality

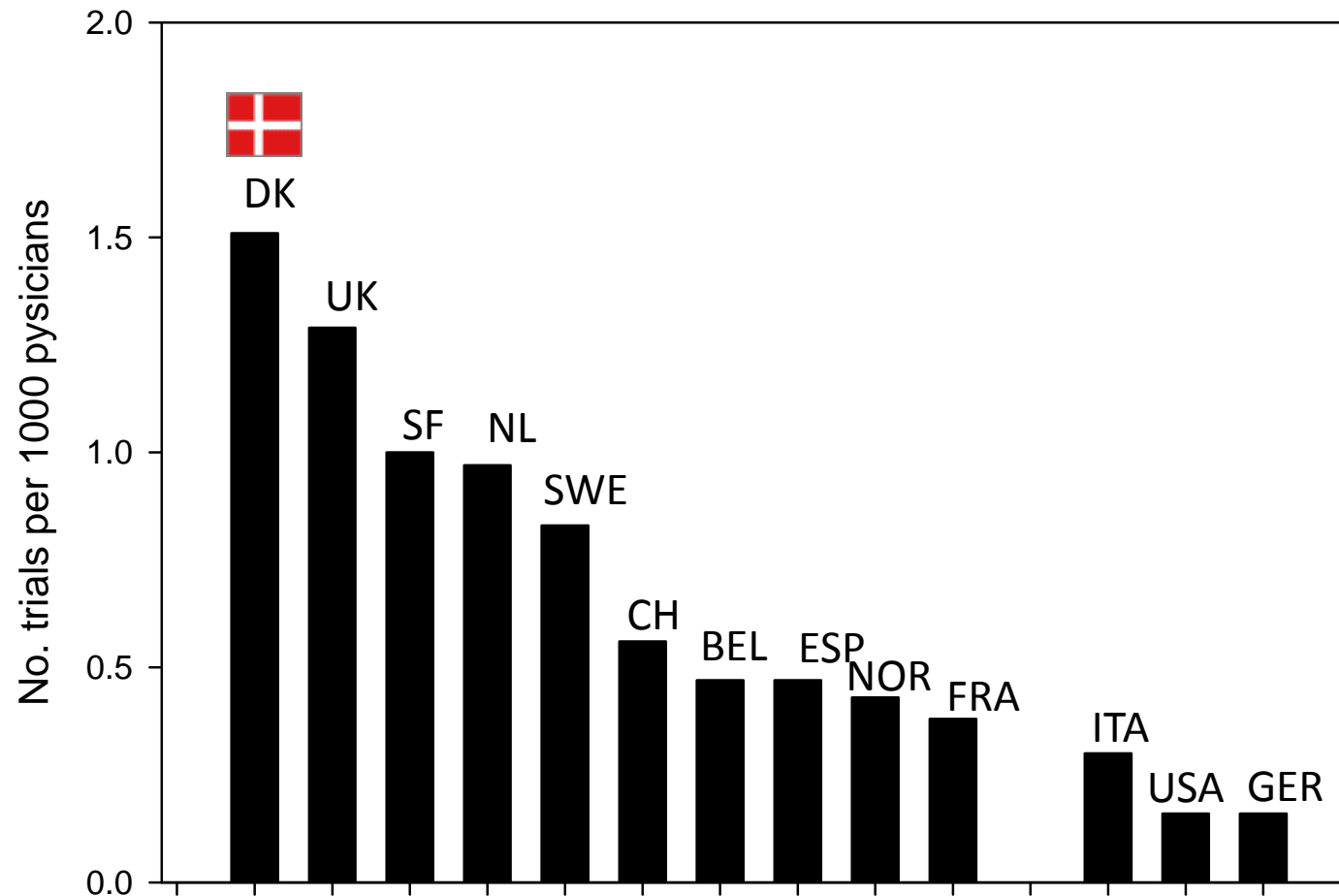


Any death



Published phase 3 randomized clinical trials in oncology (1995-99)

Grossi et al. EJC 2003



Danmark var på en klar 1. plads når det omhandlede kontrollerede kliniske trials (randomiserede studier)

De kliniske trials vi lavede i Danmark var blandt verdens største (og havde stor og langvarrig impakt) fordi vi havde en fælles infrastruktur (det samme sundhedssvæsen)

Vi var gode til det på tværs af amter og specialer - det krævede blot lidt ildsjæle og fællesskab - og en slat penge til lidt infrastruktur - det kom fra KB og sygehuset.

men det var dengang - tilbage til nutiden



Rektangulært klip



Regionerne og Kræftens Bekæmpelse etablerer nyt kræftcenter

13-10-2016

Kræftbehandlingen i Danmark er i fremgang med blandt andet lavere kræftdødelighed. For at styrke indsatsen etablerer regionerne og Kræftens Bekæmpelse i samarbejde med universiteterne et fælles landsdækkende kræftcenter, der skal binde stærkere forpligtende bånd mellem forskning og behandling.

Når danskerne fremover skal have endnu bedre kræftbehandling, skal der være kortere vej fra forskernes laboratorier og kontorer til sygehusenes kræftafdelinger. På den baggrund etablerer regionerne og Kræftens Bekæmpelse det nye nationale **Danish Comprehensive Cancer Center (DCCC).**

”

Den gode danske kræftforskning skal udmøntes i mere direkte resultater for patienterne, ved at vi i højere grad høster nye landvindinger i forskningen.

Bent Hansen,
Formand for Danske Regioner



Visionen (1):

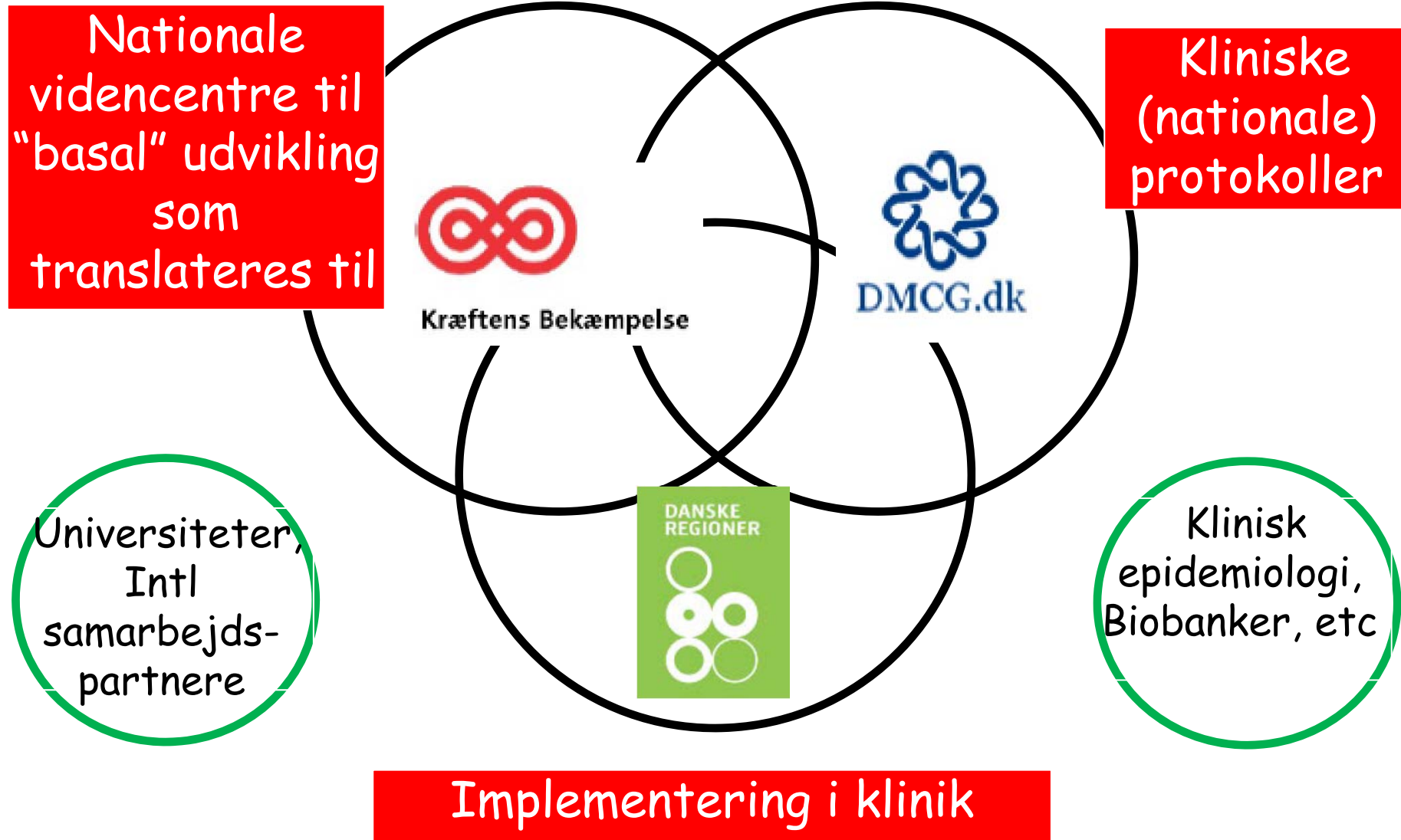
“I Danmark skal borgere i tilfælde af mistanke om kræftsygdom kunne tilbydes evidensbaseret udredning, behandling og efterforløb ved danske afdelinger og institutioner.

Borgere skal i størst mulig omfang tilbydes at deltage i relevante forskningsprojekter ud fra princippet: ”Den behandling du får er baseret på erfaring fra den behandling, den forrige patient fik – og den behandling du får, vil forbedre behandlingen for den næste patient” .

[med andre ord: Vi skal skabe ‘evidens’ gennem kliniske studier og sikre hurtig implementering]

Behandlingsgennembrud og innovationer skal komme alle borgere hurtigere til gode.”

Hovedaktører og princip



Går det bedre for de patienter som deltager i kliniske studier?

både ja og nej!

I teorien **NEJ** - (hvis alle andre fik den korrekte behandling)

I praksis **JA** - fordi der er mere fokus patienten og på kvaliteten af behandlingen
- så der er alt at vinde ved at deltage i klinisk forskning (og det øger den generelle kvalitet)

Visionen (2) - (som vil bringe os fremad):

De kliniske kræftafdelinger skal være førende i den nationale DCCC strategi, og alle patienter bør tilbydes (har ret til) inklusion i evidens skabende kliniske studier.

Det opnås kun ved at den kliniske forskning integreres og anderkendes på alle niveauer (og ikke hæmmes af institutions- og regionsgrænser).

Kort og godt:

Klinisk forskning skal være indstøbt i fundamentet på Universitetshospitalerne og i kulturen på Kræftafdelingerne