



Videnskabelige forsøg med nye behandlinger starter ofte i laboratoriet. Først efter forsøg på dyr kan de afprøves på mennesker i en række beskrevne faser. Foto: iStock

Tema om forsøgsprotokoller

For alle sygdomme gælder det, at der vil være behov for at lave forsøg med nye behandlinger, indtil der er fundet en helbredende kur med minimale bivirkninger.

Af *Carsten Levin*

Forsøg med nye behandlinger kaldes forsøgsprotokoller, fordi de skal foregå efter nøje nedskrevne retningslinjer.

I dette tema om forsøgsprotokoller for myelomatose kan du få overblik over, hvad det betyder, når en forsøgsbehandling kaldes et fase 1-, 2- eller 3-forsøg. Du vil også kunne læse om, hvad det kan betyde for dig, hvis

du får tilbudt at komme med i en forsøgsprotokol.

Når det gælder sygdomme som AL amyloidose og myelomatose, som ikke kan helbredes, kan forsøgsprotokoller med nye behandlinger give nyt håb om helbredelse.

Henrik Frederiksen, der er ny formand for fagligt udvalg i DCCC (Danish Comprehensive Cancer Center) mener, at alle kræftpatienter bør tilbydes

deltagelse i forsøgsprotokoller. Både for fællesskabets skyld, og fordi det giver håb til den enkelte patient, og også til lægen.

Læs her i temaet desuden om to aktuelle forsøgsprotokoller, der er baseret på helt nye former for immunterapi. Der er store forventninger til dem, for de er "cutting edge" inden for myelomatose-behandling.

God fornøjelse med temaet.



Forsøgsprotokoller er fremtidens behandlinger

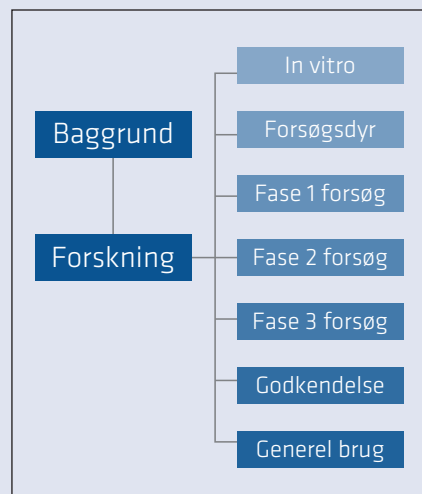
Forsøgsprotokoller for myelomatose er både en mulighed for den enkelte for at få en helt ny behandling – og for at medvirke til, at alle myelomatosepatienter fremover kan få bedre forløb.

Af Carsten Levin

Myelomatose er en sygdom, der endnu ikke kan helbredes, og hvor behandlingsmulighederne derfor til slut slipper op.

Nye behandlinger i protokol giver både ekstra chancer til de patienter, der har prøvet alt, og rummer også håbet om, at der kan findes en helbredende kur. Derfor er forsøg med nye behandlinger helt afgørende for rigtig mange myelomatosepatienter.

Inden for moderne vestlig medicin er der én fælles etableret model for godkendelse og ibrugtagning af ny medicin. Når et forskningshospital eller en privat virksomhed har en idé til nye og bedre behandlinger af en sygdom, så går de igennem denne model, før behandlingen når frem til patienterne.



Der kan gå mange år fra de første forsøg in vitro til generel brug af et lægemiddel.

In vitro, in vivo

Mange mediciner afprøves først i reagensglas eller petriskåle, kaldet in vitro, før man prøver dem på levende væsener, kaldet in vivo.

Et godt eksempel er penicilinen, der blev opfundet ved et uheld, da en mindre pertentlig forsker forurened

et medium med svampesporer og opdagede, at de slog bakterierne ihjel.

Fra at konstatere at noget virker i reagensglasset, til man kan bruge det på mennesker, er der dog lang vej. Og ofte viser det sig, at hvad der virker in vitro, ikke virker in vivo, eller at der er for voldsomme bivirkninger.

Når in vitro-forsøg viser, at en ny behandling fx virker mod myelomatose-celler i et reagensglas, så kan man foretage det første in vivo forsøg.

In vivo betyder bogstaveligt ”i den levende organisme”, og her vil man i lang tid, før man laver forsøg på mennesker, typisk bruge egnede forsøgsdyr, fx mus.

Men imens forsøg på mus er forholdsvis let at få tilladelse til, så skal der meget til at få lov til at afprøve en ny behandling på mennesker. Historien rummer for mange eksempler på





Nogle af de mest lovende aktuelle forsøgsprotokoller inkluderer CAR-T-cellebehandlinger, hvor man manipulerer patientens egne T-cellers DNA, før de returneres til patienten. Foto: Istock

”gode idéer”, der viste sig at have fatale konsekvenser i praksis. Thalidomid imod graviditetskvalme er blot et af mange eksempler.

Store krav til viden om ny medicin

Selv om en ny behandling først har vist sig at være lovende in vitro, og senere in vivo, fx i mus, så er der stadig ingen, der ved hvordan den vil virke i et menneske. Heller ikke hvilke bivirkninger den vil give, og hvor store doser, der skal til for at behandlingen giver optimal virkning imod en sygdom i forhold til de bivirkninger, den giver.

Dertil kommer, at der skal indsamles empirisk viden om, hvilke grupper af

patienter og fx hvilke typer cancer, den nye behandling virker bedst imod.

Myelomatosepatienter i behandling ved også, at man typisk ikke får behandling med ét medikament, men med kombinationer af flere samtidigt, for at ramme kræften på flere måder på én gang. Så et andet spørgsmål til en ny medicin vil ofte også være: Hvilke andre mediciner kan den eventuelt kombineres med og i hvor store doser af hver?

Først når man har etableret denne omfattende viden gennem forsøg, kan man komme frem til en konklusion om, hvorvidt behandlingen skal tages i brug, om den måske egner sig

til en bestemt gruppe patienter eller en bestemt type af kræft - og om den måske bør bruges i første linje eller i senere behandlingsforløb.

Tre faser på mennesker

Når man er færdig med reagensglas og forsøgsdyr, kommer turen til forsøg på mennesker. Første fase er nok den mest kritiske. Hvis det er en helt ny medicin, og ikke en variant af eksisterende typer, så ved man faktisk ikke, hvad der vil ske, når den behandling, man har udviklet, møder den menneskelige organisme.

Fase 1 skal vise, om det man håber, faktisk holder i praksis. Hvis det er en ny medecintype, ved man måske ikke,



om den overhovedet virker – eller om der opstår voldsomme og måske endda fatale bivirkninger.

Derfor får medicinalfirmaet i fase 1-forsøg oftest kun tilladelse til at give behandlingen til patienter, der allerede har været igennem alle eksisterende behandlinger, og for hvem det er rimeligt at løbe en større risiko end det fx er for nydiagnosticerede.

Laves et fase 1-forsøg, har man selvfølgelig en forhåbning om, at medicinen både tåles og virker, og patienten vil få alle de informationer, man kan give om forsøget, og om hvad lægerne håber, så de kan give et informeret samtykke til at indgå i forsøget.



Fase 2-forsøg har til formål at undersøge, hvilken dosering af medicinen, der har optimal virkning

Få patienter i Fase 1-forsøg

Patienter, for hvem der findes en virkningsfuld, godkendt behandlingsform, kan typisk ikke indrulleres i fase 1-forsøg. De fleste fase 1-forsøg gennemføres derfor også typisk med et lille antal patienter.

Når fase 1-forsøget viser gode resultater, og man har indsamlet og analyseret data, ved man lidt mere

Sådan kommer du med i en forsøgsprotokol

De fleste patienter er afhængige af, at deres behandlende læge holder sig ajour med de aktuelle forsøgsprotokoller, og husker at foreslå relevante muligheder for dem. Det er typisk lægen, der vurderer om en patient opfylder kriterierne for at blive inkluderet i et forsøg, og som skal give dig information nok om muligheden, til at du kan afgøre, om du vil deltage.

Det er derfor en god idé for patient og pårørende at forhøre sig om mulighederne for at komme i protokol til lægesamtalerne, og om hvilke protokoller, der lige nu er tilgængelige, for måske har lægen ikke lige selv tænkt tanken. Det er altid i orden at spørge om nye protokoller.

om, hvem behandlingen kan forventes at gavne, om bivirkningerne og hvad man kan gøre ved dem.

Fase 2-forsøg har til formål at undersøge, hvilken dosering af medicinen, der har optimal virkning, og at udvide den viden, man har opnået under fase 1-forsøget. Den viden, der opnås gennem fase 2, er med til at bestemme, hvordan behandlingen fremover skal doseres, hvor længe den gives osv.

Der er typisk flere patienter med i fase 2-forsøg, men man er fortsat forsigtig med ikke at involvere et større antal patienter.

Fase 3 har typisk til formål at sammenligne den nye behandling med de eksisterende. Et meget større antal patienter deltager, og man opdeler dem i relevante grupper, fx en kontrolgruppe, der får den behandling, der hidtil har været standard og

en gruppe, der får den nye behandling, fx i tillæg eller i forskellige kombinationer.

Protokoller, placebo og lodtrækning

Hvor det er relevant og forsvarligt, kan der også udtrækkes en gruppe, der får placebo, altså ingen behandling. Placebo anvendes dog kun, når det er etisk forsvarligt, og typisk ikke ved livstruende sygdomme.

Et videnskabeligt forsøg med en ny behandling kaldes også en forsøgsprotokol. Protokollen er den samlede beskrivelse af forløbet, som skal godkendes af de relevante myndigheder, før forsøget kan starte.

Protokollen angiver fx, hvem der kan visiteres til forsøget, fx myelomatosepatienter, der har fået mindst tre forskellige behandlinger, eller bestemte



CARTITUDE-4: Eksempel på en international forsøgsprotokol

CARTITUDE-4 var en forsøgsprotokol, der blev afviklet i 2021, og som var rettet mod myelomatosepatienter, hvor de eksisterende behandlingsmuligheder var udtømt, og altså rummede et unikt håb om endnu en chance.

I protokollen kunne der indrulleres patienter fra forskellige europæiske lande. Rekrutteringen stoppede, da det ønskede antal patienter var kommet med.

I Danmark nåede man desværre kun at indstille fire patienter, og ved lodtrækningen kom alle fire i forsøgsprotokollens kontrolarm, og fik altså ikke mulighed for at få CAR-T-cellebehandling.

Man må håbe på, at det ved rekruttering til kommende CAR-T-celle-forsøgsprotokoller som fx CARTITUDE-5, kan lykkes at få flere danske myelomatosepatienter inkluderet, især fordi de tidligere CARTITUDE-protokoller har vist meget lovende resultater.

patienter, for hvem der ikke mere er kendte behandlinger.

Dertil angiver protokollen, hvordan, hvornår og hvor længe og i hvilken kombination medicinen skal gives, og hvordan virkning og bivirkninger skal overvåges og registreres.

Protokollen beskriver også, hvordan deltagerne skal udvælges, forskellige andre inklusionskriterier (fx nyretal eller størrelsen af M-komponenten), og om der skal være kontrolgrupper inden for forsøget, eller om der sammenlignes med kendte tal for en given behandling.

Det fremgår også af protokollen, hvordan man afgør, hvem der evt.

ved lodtrækning skal have fx hvilke behandlingskombinationer. Og i mange tilfælde vil det fremgå, at forsøget skal gennemføres dobbeltblindet, dvs. at de behandlende læger heller ikke ved, hvilke patienter der får den nye behandling (forsøgsarmen), og hvem der i kontrolarmen får standardbehandlingen.

Kan tage meget lang tid

Ved forsøgsprotokoller kan det tage meget lang tid, før man kender resultatet. Her er et eksempel:

Efter højdosis kemoterapi med stamcellestøtte gik der tidligere i gennemsnit tre år før tilbagefald. Ved forsøg med en ny behandling vil man derfor skulle vente mindst tre år på viden

om, om den nye behandling kan forlænge remissionsperioden (PFS eller Progression Free Survival).

Og der vil gå endnu længere, før man ved, om den nye behandling forøger den samlede overlevelse (OS eller Overall Survival) for patienterne.

De endelige svar, også på om den nye behandling måske med tiden giver øget risiko for at få andre kræfttyper, tager det altså voldsomt lang tid at få. Men i protokollerne måler man også på andre parametre, som kan bruges som fingerpeg om, hvad vej det går.



Ved forsøgsprotokoller kan det tage meget lang tid, før man kender resultatet.

Hurtigere godkendelser?

Et eksempel på andre parametre er, hvor mange procent af de behandlede patienter, som responderer på behandlingen, og ikke mindst, hvor god responsen er.

CAR-T-celle-behandlinger har fx i meget små og tidlige forsøg med patienter, der ikke havde flere udveje, vist resultater, der i første omgang



endda var bedre end ved højdosis kemoterapi med stamcellestøtte til nydiagnosticerede.

Denne type resultater kan føre til, at man giver foreløbige tilladelser, selv om den nødvendige tid i protokollen endnu ikke er gået, og det samlede resultat endnu er ukendt.

Man ved jo faktisk ikke, om de patienter der blev behandlet med CAR-T-celler, måske ender med at leve længere eller bedre, end andre patienter, som har fået andre behandlinger.

Det gælder faktisk for en del af de behandlinger, der bruges til myelomatose nu, at de har vist så gode foreløbige resultater, at man har valgt at godkende dem, før de måske fem eller 10 år er gået, som ville vise den samlede overlevelse.

Hvorfor være forsøgskanin?

Der er i hvert fald to rigtigt gode grunde til, at myelomatosepatienter kan overveje at deltage i en protokol, og altså være forsøgspersoner. Den ene er, at sygdommen er uhelbredelig, og at der kan være håb om, at nye innovative behandlinger faktisk kan være voldsomt meget bedre end de hidtidige, eller at de måske tilmed er den længe ventede helbredende kur.

Den anden gode grund er, at de fleste myelomatosepatienter kommer i en situation, hvor de nuværende

behandlinger ikke længere har effekt, eller ikke kan tåles på grund af bivirkningerne.

Her står lægerne ret magtesløse, og en forsøgsprotokol kan være det sidste håb, der er tilbage. Det gælder især i disse år, hvor nye immunterapier, herunder CAR-T-celler, giver et spirende håb om en radikal forandring i kampen mod sygdommen.

Deltagelse bør overvejes

Men deltagelse i en protokol bør føre til overvejelser for både patienten og de pårørende. Enhver behandling har

bivirkninger, og ingen kan give løfte om, at behandlingen virker for den enkelte. Virker den, er det en stor gevinst for patienten og hele patientens familie. Virker den ikke, har man reelt tilføjet yderligere belastning i en i forvejen svær situation.

Derfor er der også mange etiske overvejelser, når en protokol udarbejdes, og når man fx afgør, hvem der kan visiteres til den, og hvem der ikke kan.

Fase 1-forsøgsprotokoller har social skævhed

Forskning viser desværre, at der er ulighed i sundhed, når det handler om at komme med i fase 1-forsøgsprotokoller. En undersøgelse gennemført af Kræftens Bekæmpelse og Rigshospitalet viser, at socialt sårbare patienter har svært ved at få adgang til de tidlige forsøgsprotokoller.

"Patienter, der har lav indkomst, en kort uddannelse eller bor alene, har ifølge en ny undersøgelse kun omkring halvt så stor sandsynlighed for at blive henvist til landets største specialiserede enhed for eksperimentel behandling, Rigshospitalets Fase 1 Enhed, som deres medpatienter med højere løn, længere uddannelse eller status af samboende", hed det i en pressemeddelelse fra Rigshospitalet den 19. marts 2019.

En del af forklaringen er, at personer med en videregående uddannelse har nemmere ved selv at finde rundt i sundhedsvæsenets kringelkroge. Enten ved selv at være insisterende til lægesamtaler, ved at være en ørn til søgning på internettet og læsning af videnskabelige tekster om forsøgsprotokoller. Eller ved at have en pårørende, der er det.

Geografi tæller også. Der er kun ca. 1/3 så stor chance for at blive henvist til en forsøgsprotokol på Rigshospitalets Fase 1 Enhed, hvis man bor på Fyn eller i Jylland.



Lovende forsøgsprotokoller på Rigshospitalets Fase 1-Enhed

Fase 1-protokoller, hvor lægemidler for første gang afprøves på mennesker, udgør spydspidsen i udviklingen af nye behandlinger. På Fase 1-enheden på Rigshospitalet kører i øjeblikket en forsøgsprotokol med bispecifikke antistoffer for myelomatosepatienter.

Af Carsten Levin

Rigshospitalets Fase 1-enhed er førende internationalt inden for eksperimentel forskning i lymfekræft. Det skyldes bla. satsningen på studier med bispecifikke antistoffer.

Forskning i bispecifikke antistoffer er i høj grad også relevant for myelomatosepatienter, og Fase 1-Enheden har da også de sidste tre år haft forsøgsprotokoller med bispecifikke antistoffer til os.

Myelomatosebladet har talt med overlæge Martin Hutchings, der står for den hæmatologiske del af Fase 1-Enheden, og med afdelingslæge Caroline Riley, der står for bla. fase 1-protokoller for myelomatose. Martin

Hutchings forklarer om fase 1-protokoller:

– På andre områder end lige netop kræft gennemføres fase 1-forsøg typisk på raske forsøgspersoner, og forud for dette er der lavet forsøg på de dyr, der medicinsk ligner mennesker mest.

– På grund af historien med cancerbehandling, hvor behandlinger tidligere primært bestod af kemoterapi, gennemføres fase 1-studier med ny kræftmedicin ikke på raske forsøgspersoner, men kun på patienter.

Kun for meget syge patienter

Da virkningen af en helt ny kræftbehandling på mennesker, såvel på sygdommen som med hensyn til bivirkninger, endnu ikke er kendt,

gennemføres fase 1-forsøg ofte på patienter, hvor de eksisterende behandlingsmuligheder er udtømte. De eksperimentelle behandlinger kan derfor give håb om, at der trods alt kan gøres noget.

– Man starter ofte med en lav dosis til de første patienter, og skruer så op til højere dosis for hver ny gruppe af patienter, og man bliver så ved, indtil den optimale dosis er fundet, siger Martin Hutchings.

– Vi gennemfører faktisk ikke længere studier med kemoterapi. Men kemoterapi udgør stadig den væsentligste del af behandlingen af mange af de hæmatologiske kræftsygdomme. Vi skal altid være sikre på, at man med forsøgene ikke afholder patienterne fra behandlinger, der med stor





*Martin Hutchings er leder af den hæmatologiske funktion ved Rigshospitalets Fase 1-Enhed.
Foto: Carsten Levin*

hvis ikke det var muligt at få den i Danmark, så skulle sygehusvæsenet betale for, at patienten fik behandlingen i udlandet.

Dette blev naturligvis et væsentligt incitament for at kunne behandle lige så effektivt her i landet, både på grund af lægernes naturlige ønsker om at gøre det bedste for deres patienter, og deres faglige ambitioner. Og så fordi det selvfølgelig er billigere for samfundet og tryggere for patienten at blive behandlet hjemme.

- Derfor fik vi i 2005 et landsdækkende netværk af enheder for eksperimentel kræftbehandling, og det blev fra 2014 formelt suppleret med en hæmatologisk Fase 1-Enhed på Rigshospitalet, der ligger sammen med den onkologiske Fase 1-Enhed. Vi er fra, i begyndelsen, at have få og små studier, vokset til at inkludere over 50 hæmatologiske patienter i fase 1-studier pr. år. Når det gælder lymfekræft, er vi i verdensliten. Det kommer vi også for myelomatose, siger Martin Hutchings.

En myelomatose-protokol

GRACE/BP42233 er den mundrette betegnelse for et fase 1-forsøg på

sandsynlighed vil kunne gavne dem. Det er derfor, fase 1-forsøg gennemføres med patienter, for hvem der ikke er andre muligheder, eller i kombination med eksisterende kendte behandlinger, siger han.

Hvis naboen kan få det ...

For ca. 20 år siden besluttede den danske regering, at hvis patienter i vores nabolande kunne få en bestemt behandling mod fx kræft, så skulle danskere også kunne få den. Og



*Caroline Riley er Afdelingslæge og ansvarlig for bl.a. fase 1-Forsøgsheden myelomatose-forsøgsprotokoller.
Foto: Carsten Levin*

Rigshospitalet for myelomatose-patienter. Protokollen omfatter et bispecifikt antistof, helt konkret et antistof, der er rettet mod myelomatosecellerne, og samtidig også aktiverer T-cellerne, der er en vigtig del af vores immunsystem.

Det giver en raffineret dobbelteffekt, hvor man – sagt stærkt forenklet – bringer T-cellerne tæt på myelomatosecellerne ved at antistoffet bindes på overfladen af myelomatosecellerne. Når T-cellerne aktiveres, bliver et celledrab af myelomatosecellen muligt.

Det er på mange måder sammenligneligt med ideen bag CAR-T-cellebehandling (se Myelomatosebladet nr. 4 2021), men ved behandling med bispecifikke antistoffer laves medicinen ikke til den enkelte patient, men som ”hyldevare”, og kan dermed være både billigere og hurtigere tilgængelig.

Mange kontrolbesøg

Caroline Riley forklarer om GRACE/ BP42233:

– Forsøg som disse strækker sig over et godt stykke tid. For den enkelte patient varer dette forsøg et år, hvor man får behandlingen enten i drop



eller som indsprøjtning under huden hver 14. dag. Dertil kommer mange kontrolbesøg i forhold til de etablerede behandlinger.

– Der er ingen tvivl om, at dette lægemiddel i forsøget er meget potent og lovende. Og det vil ganske sikkert få en plads i myelomatosebehandlingen, siger Caroline Riley.

Forsøgsprotokollen følges internationalt, da der er et tæt samarbejde mellem de danske og internationale afdelinger, der deltager. Caroline Riley deltager fx hver 14. dag i videomøder med de andre deltagende forsøgsheder, hvor der udveksles erfaringer fra forsøget, og diskuteres og beslutes, hvor meget dosis skal øges for de næste patienter.

– Formålet er dosis-eskalering, altså et studie, hvor de første patienter får lavere doser, og dosis øges over tid for de næste patienter, afhængigt af de observerede bivirkninger. Når man så har nået den dosis, hvor man har opnået effekt og tolerable bivirkninger, og har samlet mange erfaringer, kan lægemidlet overgå til fase 2-forsøg, forklarer Caroline Riley.

Bivirkninger som ved CAR-T

Bivirkningsprofilen ved GRACE/BP42233 kan til dels sammenlignes med den, der ses ved CAR-T-cellebehandling. Bivirkningerne skyldes primært en kraftig aktivering af immunsystemet, og medfører frigivelse af immunstoffer, der kan give symptomer. Det kaldes cytokin release syndrome (CRS), og kan være alt fra en lille febertop til mere alvorlige symptomer.

Derfor skal dosis af lægemidlet trappes op, så bivirkningerne ikke bliver for voldsomme. Eventuelt må man også supplere med immundæmpende medicin. Til gengæld fortæller Caroline Riley, at de første erfaringer tyder på, at behandling med bispecifikke antistoffer både er godt tålt og giver gode resultater.

– Bivirkningerne ved behandling med bispecifikke antistoffer kan variere, alt efter om de kendetegn på overfladen af cancercellen, man målretter behandlingen til, også sidder på raske

celler. Men det holder vi ganske meget øje med. Man er indlagt til observation i forbindelse med behandlingen i starten. Når immunsystemet først er aktiveret, og T-cellerne er i arbejde, bliver bivirkningerne mindre udtalte, siger Caroline Riley.



For myelomatosepatienter er det rigtig interessant, at der er noget i gang, der nærmest ligner et kapløb mellem to superatleter.

Kapløb mellem to superatleter

For myelomatosepatienter er det rigtig interessant, at der er noget i gang, der nærmest ligner et kapløb mellem to superatleter. CAR-T-cellebehandlingerne ser fantastisk lovende

ud, og der er håb om, at de reelt kan være en kur for myelomatose. Til gengæld skal CAR-T-cellebehandling udvikles til den enkelte patient, og det kan risikere at forsinke behandlingen, som også er dyr.

Ved behandling med bispecifikke antistoffer som i Grace/BP42233-protokollen kan samme medicin bruges til flere patienter. Det gør, at behandlingen både kan blive væsentligt billigere, og kan gives hurtigere med mindre ressourcekrav til hospitalet.

For myelomatosepatienter er det faktisk interessant, at de store medicinalvirksomheder og mange universitetshospitaler aktuelt konkurrerer om at udvikle hver deres modeller for behandling. Der er stor prestige, og mange penge, i at komme først med den bedste, mest anvendelige og måske helbredende behandling.

Fra forsøg til standardbehandling

Når en behandling har vist gode resultater, fx i fase 1 eller 2, kan der gå ganske lang tid, før den endelig er godkendt og tilgængelig. Det kan være paradoksalt og skræmmende for patienter, der ved, at de eksisterende behandlinger ikke fungerer for dem. Desværre er ikke-godkendte behandlinger ikke længere tilgængelige, når der ikke aktuelt kører forsøg med dem, og der bliver altså et "hul", hvor de ikke kan fås.

Typisk kan der gå flere år fra et lægemiddel er i fase 1-forsøg, til det bliver tilgængeligt som standardbehandling, også selv om resultaterne umiddelbart er overbevisende, fordi de skal igennem flere godkendelsesprocedurer.





CARTITUDE-5 er en unik chance for danske myelomatosepatienter

Nydiagnosticerede myelomatosepatienter, der ikke er egnede til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, har netop nu en unik chance for at få CAR-T-cellebehandling i første linje i stedet for standardbehandlingen.

Af Carsten Levin

Fase 3-forsøgsprotokollen CARTITUDE-5 er nu åben for myelomatosepatienter fra hele landet. Den gives på Rigshospitalet, og snart også på Aarhus Universitetshospital.

CAR-T-celler er fortsat en forsøgsbehandling, der ikke gives uden for

protokol. Og da de patienter, der er behandlet i de tidligere fase 1- og fase 2-forsøg, kun i gennemsnit er fulgt i ca. to år, kan ingen endnu sige noget om langtidseffekten.

Men det spændende og lovende er, at fase 1- og fase 2-forsøgene i den korte tid der er gået, har givet overordentligt gode resultater.

Når man er nødt til, trods alt, at være forbeholden, skyldes det, at vi naturligvis endnu er helt uvidende om, hvad resultatet vil være om tre, fem, 10 og 15 år.

Imponerende resultater

CARTITUDE-5 er en CAR-T-cellebehandling, hvor patientens egne T-celler høstes og genmodificeres i laboratoriet således, at de efterfølgende



*Fase 3-forsøgsprotokollen
CARTITUDE 5 gives nu på
Rigshospitalet og snart også
på Aarhus Universitetshospital.
Foto: Carsten Levin*

kan genkende proteinet BCMA, som i særlig grad udtrykkes på overfladen af myelomatoscellerne.

Fase 1- og fase 2-forsøgsprotokollerne, der er gået forud for CARTITUDE-5, har kun været for patienter, der allerede havde fået mange behandlinger for deres myelomatose, og hvor der ikke rigtigt var standardbehandlinger tilbage på hylden.

De første resultater i de par år, forsøgene har kørt, har vist imponerende respons-rater og respons-varighed, også trods den korte opfølgningstid på forsøgene.

Det er dog vigtigt at understrege, at vi ikke kan konkludere noget om den samlede overlevelse (OS) eller langtidsoverlevelsen ud fra et forsøg, der kun har kørt i få år.

CARTITUDE-5 i Danmark

CARTITUDE-5 forsøgsprotokollen er netop åbnet, og er dermed også tilgængelig for danske patienter. Derfor har vi igen talt med Anne Mylin, der er overlæge på Klinik for Blodsygdomme på Rigshospitalet og ansvarlig for CAR-T-celle-protokollerne på Rigshospitalet.

Sådan kommer du med i CARTITUDE-5

Det er den enkelte patients hæmatologiske afdeling, der henviser patienter til CARTITUDE-5, hvorefter de forsøgsansvarlige afgør, om man kan komme med, og visiterer til forsøgsprotokollen, hvis man kan.

Men allerførste skridt til at komme i CARTITUDE-5 er at sikre sig, at ens myelomatoselæge kender til protokollen, og tale med vedkommende om en eventuel henvisning.

Hvis man fx er nydiagnostiseret, og ikke anses for stærk nok til at få højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, er det oplagt at bringe CARTITUDE-5-forsøgsprotokollen op, når lægesamtalen om behandling i første linje finder sted.

Ens egen hæmatolog vil være god at diskutere fordele og ulemper med, da vedkommende kender ens sygdom og blodprøver i detaljer.

Anne Mylin forklarer, at de patienter, der kan komme ind i forsøget, skal være nydiagnosticerede, og ikke er egnede til eller ønsker at blive indstillet til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, som er standardbehandlingen i første linje til de patienter, der vurderes at kunne tåle den barske behandling.

De patienter, der indstilles til at deltage i CAR-T-celle-forsøgsprotokollen, får dog den samme induktionsbehandling: Seks serier med Velcade, Revlimid og Dexametason. Herefter er der lodtrækning mellem forsøgsarmen og kontrolarmen.

De forsøgsdeltagere, der ikke udtrækkes til CAR-T-celle-behandling, fortsætter med yderligere to serier af induktionsbehandlingen, og får derefter vedligeholdelsesbehandling

med Revlimid og Dexametason indtil progression af sygdommen, eller til bivirkningerne bliver for voldsomme - eller patienten af andre grunde ønsker at standse behandlingen og udtræde af forsøget.

Forsøgsarmen

De patienter, der udtrækkes til CAR-T-celle-behandling, får nu høstet deres T-celler, som sendes afsted til den medicinalvirksomhed, der står for at gen-modificere dem. I mellemtiden får patienten de to sidste serier af induktionsbehandlingen.

Anne Mylin forklarer:

- Når vi derefter får CAR-T-produktet retur, giver vi patienten en indledende kemoterapi med Cyclofosfamid og Fludarabine, og så returneres CAR-T produktet til patienten intravenøst.



Cytokine Release Syndrom (CRS) og neurotoxicitet

Når de modificerede T-celler er givet tilbage og slippes løs på myelomatosecellerne, og som ønsket slår dem ihjel, frigives stoffer fra de døde celler, herunder signalstoffer, i et omfang der kaldes en cytokin-storm. Symptomerne varierer fra let feber hos nogle patienter til alvorlige skadevirkninger som fx organsvigt hos andre. Cytokine Release Syndrom er til dels en reaktion fra immunsystemet, som reagerer voldsomt på signalstofferne, ligesom når de fx reagerer på en infektion.

Symptomer på neurotoxicitet er bla bevidsthedsforandringer, så man i en periode fungerer dårligt og fx ikke kan huske, skrive og regne eller får motoriske problemer.

Det er vigtigt at kende bivirkningerne for at være klar til at behandle dem, men også for at kunne modificere behandlingerne, så bivirkningerne måske fremover helt kan undgås, eller i hvert fald minimeres.

Trods de gode resultater ved de hidtidige CAR-T-celle-forsøgsprotokoller, har der også været en række bivirkninger, hvoraf nogle er alvorligere.

– De mest almindelige er fald i de hæmatologiske parametre, altså mangel på hvide og røde blodceller samt blodplader, med deraf følgende risiko for infektioner og blødninger. Dertil kommer cytokine release syndrom, der i ekstreme tilfælde kan give organskader, og neurotoxicitet (symptomer fra nervesystemet), siger Anne Mylin.

Ved de hidtidige fase 1- og 2-forsøg har omfanget af bivirkninger været acceptabelt i forhold til effekten af behandlingerne, og i de fleste tilfælde også reversible, dvs. de er mindsket eller helt forsvundet efter et stykke tid.

Mere induktionsbehandling

Et af formålene med de næste forsøg med CAR-T-celle-behandling er ikke blot at blive bedre til at behandle bivirkningerne, men også at kunne reducere dem væsentligt.

Teorien er, at bivirkningerne i høj grad skyldes nedbrydningen af myelomatosecellerne. Altså at behandlingen er så effektiv, at dette medfører bivirkningerne. Derfor indleder man nu behandlingen med flere, nemlig otte, indledende serier af induktionsbehandling.

Færre bivirkninger

Håbet er, at man ved på forhånd at reducere mængden af cancerceller væsentligt, og så slippe CAR-T-cellerne løs på resten, ikke får nær så alvorlige reaktioner og bivirkninger.

Jo mere, man kan reducere behandlingsskader og bivirkninger, jo flere patienter må forventes at kunne tåle behandlingen.

– Målet er nu at analysere, hvornår de forskellige faser af bivirkninger sætter ind, for at komme frem til et behandlings- og overvågningsregime. Kontrolarmen uden CAR-T-celler, men med efterfølgende vedligeholdelsesbehandling, hjælper til med at afklare, hvilke bivirkninger der skyldes CAR-T-cellebehandlingen, og hvilke der ikke gør, siger Anne Mylin.

Målet er livskvalitet

Afslutningsvist talte vi med Anne Mylin om perspektiverne i CARTI-TUDE-5-protokollen og de øvrige CAR-T-cellebehandlinger, der allerede er undervejs.

Behandlingerne er klart i den dyre ende, men omvendt er der for første gang, siden man indførte højdosis kemoterapi med stamcellestøtte for over 20 år siden, nu håb om længere remissioner og behandlingsfrie perioder, end man hidtil har set, og dermed nok så væsentligt, en deraf følgende positiv effekt på livskvaliteten.

Trods det tidlige stade af CAR-T-celle-forsøgene er forventningerne store.



Alle skal tilbydes forsøgsbehandling

Et nyt register skal sikre overblik over alle danske forsøgsprotokoller for kræftsygdomme.

Af Carsten Levin

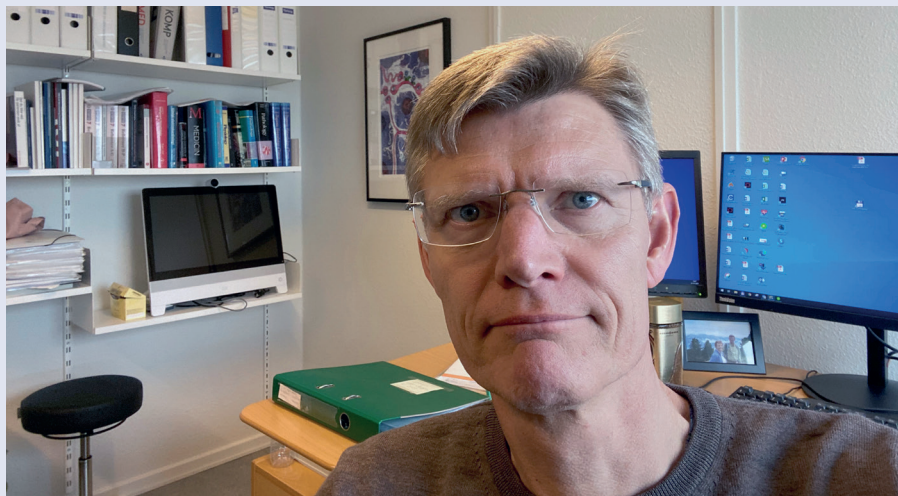
Hvad hjælper det, at der findes en forsøgsprotokol, der kunne gøre en forskel for dig og dit liv, hvis hverken din behandlende læge eller du selv kender til det?

Når man ikke kender mulighederne, kan man jo ikke bruge dem. Kun fire danske myelomatosepatienter nåede sidste år at blive indstillet til CARTITUDE-4-protokollen, før det internationale forsøg var fyldt op og lukkede. Det til trods for, at det var rettet mod en patientgruppe, hvor behandlingsmulighederne var ved at slippe op.

Centralt register over forsøgsprotokoller

For at sikre, at alle protokoller bliver kendt af såvel læger som patienter, vil DCCC (Danish Comprehensive Cancer Center) etablere et centralt register over de forsøg, danske kræftpatienter kan deltage i. Så både lægerne og patienterne kan se, hvad der er relevant for den enkelte.

Formand for Dansk Hæmatologisk Selskab, Henrik Frederiksen, er netop



Deltagelse i forsøg kan give håb, både til patienterne, men også til behandlerne, mener Henrik Frederiksen, ny formand for fagligt udvalg i DCCC. Foto: Privat.

også blevet ny formand for fagligt udvalg i DCCC. Han er til dagligt også professor og overlæge i hæmatologi ved Odense Universitetshospital og Syddansk Universitet, og siger til Dagens Medicin:

– Patienterne skal naturligvis deltage i forskningsprojekter, fordi det gør en forskel i deres eget kræftforløb, og måske kan helbrede dem eller forlænge deres liv.

Et drys af mening

– Personligt synes jeg også, at forskning, og den udvikling, det fører til,

kan give håb – give et drys af mening midt i et hårdt kræftforløb. Mest for patienterne, men også for behandlerne, siger Henrik Frederiksen.

Databasen, som Henrik Frederiksen betegner som *Det nationale overblik over kliniske forsøg*, forventes at gå i luften allerede i år, og skal rumme alle kliniske forsøg med kræftsygdomme i Danmark.

Målet med DCCC er bla. at sikre gennemsigtighed, og at information kommer ud på tværs af regioner og andre skel.

