

N Y E V E J E I K R Æ F T B E H A N D L I N G E N

PERSPEKTIV

Nr. 22 • MAJ 2017

& debat



TEMA:
Cancerimmunterapi

Debat:
Hvor godt virker den nye kræftmedicin i virkeligheden?

LEDER

Med kurs mod højeste internationale niveau

Ledende overlæge Peter Sørensen, Odense Universitetshospital, pointerer i en artikel her i bladet, at han betragter det som et privilegium at arbejde i et system, hvor det ikke er økonomiske, men rent faglige vurderinger, der afgør, hvilke behandlinger han og kollegerne kan tilbyde patienterne. Det gør det muligt hele tiden at udvikle behandlingstilbuddet til afdelingens kræftpatienter i retning af højeste internationale niveau, fremhæver han.

Jeg kan godt lide formuleringen. Til forskel fra udtrykket verdens bedste kræftbehandling indeholder den en erkendelse af, at højeste internationale niveau ikke er et mål i sig selv, men et pejlemærke som er under konstant forandring. Et pejlemærke der er drevet af forskning, innovation og nytænkning.

Tag for eksempel cancerimmunoterapien, som er tema i dette nummer af Perspektiv & debat. De fleste eksperter er enige om, at vi har at gøre med et paradigmeskifte, som allerede har banet vej for forbløffende positive behandlingsresultater for nogle patientgrupper.

Endnu mere spændende bliver fortællingen, når man samstemmende fra klinikken og laboratorierne hører, at vi kun har set toppen af isbjerget. Cancerimmunoterapi kommer til at sætte helt nye standarder for behandlingsmålene for kræftpatienter med dissemineret sygdom –

formodentligt endda for alle kræftformer, lyder det. Tilsvarende store perspektiver nævnes også, når det gælder udnyttelsen af cancerimmunoterapi i den tidlige behandling af kræftsygdomme.

Det er selvfølgelig stadig fremtidsvisioner – og realiseringen af visionerne byder på store forskningsmæssige og kliniske udfordringer. Men heldigvis udtrykker forskellige involverede parter både vilje og initiativ til at sikre, at vi sammen kan løse disse udfordringer, så dansk kræftbehandling også fremover kan holde en sikker kurs mod højeste internationale niveau.

God læselyst!

Dr. Ron Park
Adm. direktør
Roche a/s



FOTO: ROCHE A/S

Perspektiv & debat stiller skarpt på nye veje i kræftbehandlingen i Danmark. Magasinets formål er at sætte fokus på mulighederne og skabe debat om udfordringerne i det nationale projekt, der skal bringe den danske kræftbehandling op på højeste internationale niveau.

Perspektiv & debat, maj 2017

REDAKTION: Ron Park
og Morten Wiberg, Roche a/s
TEKST: Molecule Consultancy
FORSIDEFOTO: Peter Kam - Kam & co
ARTIKELFOTOS: Peter Bilde Fogh
(hvor ikke andet er angivet)
GRAFISK TILRETTELÆGGELSE: Line Flindt Grafik
OPLAG: 1.350 stk.
Vi modtager gerne forslag til artikler til Perspektiv & debat.
Kontakt Morten Wiberg, tlf. +45 3639 9999
eller e-mail: morten.wiberg@roche.com

Perspektiv & debat udgives af:

Roche a/s • Industriholmen 59 • 2650 Hvidovre
Telefon: 3639 9999 • Fax: 3639 9800
eller e-mail: morten.wiberg@roche.com
www.roche.dk
ISSN: 1902-6110

Indhold

TEMA · CANCERIMMUNTERAPI

- 04 **Fra laboratoriet: Vi har kun lige krattet i overfladen**

- 08 **Fra klinikken: Gennembrud med store kliniske udfordringer**

- 14 **Er Danmark klar til at tage imod cancerimmunoterapien?**

- 20 **Kohorteanalyser: Hvor godt virker de nye kræftlægemidler i klinikken?**

- 24 **Biosimilære lægemidler: Hvordan anvendes de optimalt?**

- 28 **Kræftplan IV: 4 bud til onkologen**



Mange flere langtidsovelevere!



Vi skal løfte opgaver som immunterapi i et nationalt fællesskab!



Real World Data fra Dansk Bryst Cancer Gruppe

Cancerimmunterapi: Vi er kun lige begyndt at kratte i overfladen

Cancerimmunterapi er det store samtaleemne på de internationale kræftkonferencer. Med den hastighed, hvormed vi opnår ny viden i disse år, vil vi om 10 år have langt flere forskellige strategier for at aktivere immunsystemet, og immunterapi vil spille en rolle inden for de fleste kræftformer. Det spår to immunologer og en onkolog.

Cancerimmunterapi er blevet udråbt som et paradigmeskifte i kræftbehandlingen. Men hvordan adskiller immunterapi sig fra andre typer kræftbehandlinger, og hvad er perspektiverne for fremtiden? For at få svar på dette har Perspektiv & debat samlet Henrik Schmidt, overlæge og leder af Klinisk Forskningsenhed, Aarhus Universitetshospital, og Per thor Straten og Mads Hald Andersen, der begge er kliniske professorer og centerledere på Center for Cancer Immunterapi, Herlev Hospital.

– Immunterapi adskiller sig fra andre typer kræftbehandling ved at have fokus på at aktivere immunforsvaret i behandlingen af kræft – i stedet for på at angribe kræftcellen direkte. Det er også unikt, at effekten fortsætter, efter at behandlingen er afsluttet. Immunforsvaret er blevet aktiveret til at angribe kræftcellerne, og det husker immunforsvaret, forklarer Per thor Straten.

Det innate og det adaptive immunforsvar

Immunforsvaret er kroppens forsvar mod fremmede organismer og spiller en vigtig rolle i bekæmpelsen af kræftceller. Immunsystemet opdeles i det innate og det adaptive immunforsvar. Ved immunterapi påvirker man det adaptive immunforsvar.

Det innate immunforsvar kaldes også det generelle immunforsvar. Det består af hvide blodlegemer af typen neutrofile granulocytter og af makrofag-lignende celler, såsom dendritceller. Disse celler angriber fremmede mikroorganismer – fx en bakterie – der trænger ind i kroppen, uanset om kroppen har været udsat for dem tidligere eller ej.

Det adaptive immunforsvar kaldes også det specifikke immunforsvar. Det tilpasser sig til de mikroorganismer, der angriber kroppen. Det består bl.a. af T-celler (T-hjælpeceller, der aktiverer og styrer det adaptive immunforsvar; T-dræberceller, der nedkæmper kræftceller; og T-hukommelsesceller, der husker den enkelte kræftcelles antigen); B-celler, der danner antistoffer mod kræftcellernes antigener; og dendritceller, der bringer information om kræftceller til T- og B-cellerne.

Kilde: cancer.dk

Muren og motoren

– Immunterapi er ikke nyt i kræftbehandlingen. For 100 år siden brugte man bakterier til at hidse immunceller op, og herhjemme begyndte vi i 1989 at behandle med cytokiner, som satte foden på speederen i immunsystemet. Disse behandlinger havde dog store bivirkninger, fordi de aktiverede hele immunforsvaret, siger Henrik Schmidt.

– I 00'erne kom de behandlende kræftvacciner på banen. Fokus var stadig udelukkende på at aktivere immunsystemet. Hvis du forestiller dig immunsystemet som en bil, så forsøgte man at gøre motoren større. Man havde bare ikke opdaget, at der stod en mur foran bilen. Så længe muren står der, nytter det ikke noget at bygge en større motor, siger Mads Hald Andersen.

Derfor var det et gennembrud, da man ”opdagede muren”. Man fandt ud af, at der findes naturlige blokeringer i immunforsvaret, og ud fra denne viden lykkedes det at udvikle de første checkpoint-hæmmere, som er immunregulerende antistoffer, der fjerner disse blokeringer.

Fremtiden ligger i kombinationerne

– I dag er der fokus på at finde nye checkpoints og checkpoint-hæmmere. Men man er også begyndt at se på, hvordan man kan kombinere checkpoint-hæmmere med andre typer af immunterapi, som aktiverer immunsystemet. For når muren først er fjernet, betyder motorkraften selvfølgelig noget, tilføjer Mads Hald Andersen.

Vil man også se kombinationer af immunterapier og de mere traditionelle behandlingsstrategier?

– Kombination af immunterapi og kemoterapi giver i mange sammenhænge en god mulighed for at fjerne al synlig sygdom og slå de celler ihjel, som ellers ville give et tilbagefald. Det er, tror jeg, en ideel setting for immunterapi, siger Per thor Straten.



– Immunterapi adskiller sig fra andre typer kræftbehandling ved at fokusere på at aktivere immunforsvaret i behandlingen af kræft, siger Per thor Straten, klinisk professor og centerleder på Herlev Hospitals Center for Cancer Immunterapi.

– Med kemoterapi risikerer man dog også at dræbe immunceller. Vi skal have opbygget en større viden om, hvilke stoffer der med fordel kan kombineres. Kombination af immunterapi og stråleterapi er også interessant, fordi stråleterapien medierer et stort tumorcelledrab og dermed frigiver en masse antigener, mens immunterapien aktiverer immunsystemet. Der er desuden kliniske forsøg i gang med checkpoint-hæmmere kombineret med tabletter, der hæv-



– Vi skal undersøge, hvordan vi bedre kan aktivere det innate immunsystem i kampen mod kræft, siger Henrik Schmidt, overlæge og leder af Klinisk Forskningsenhed, Aarhus Universitetshospital.

mer et særligt enzym, som kræftcellerne bruger til at hæmme immunsystemet, siger Henrik Schmidt.

Flere håndtag at skru på

Der er flere håndtag, man kan skru på for at få realiseret potentialet i de nuværende immunterapier:

– Tumorer kan opdeles i varme og kolde. Varme tumorer er kræftceller, hvor der er infiltration af immunceller af typen T-celler. Immunsystemet er altså allerede aktiveret. Det er her, checkpoint-hæmmerne virker. Hvis der ikke er såkaldte HLA-molekyler på cancercellerne, kommer der ingen T-celleinfiltration, og så bliver tumor kold, siger Mads Hald Andersen.

– Studier tyder på, at målrettet biologisk behandling af typen BRAF-hæmning kan give bedre T-celleinfiltration i tumor og dermed gøre kolde tumorer varme. Der er også mange 'bløde midler', som måske kan medvirke til at gøre non-responders til responders. Et studie foretaget på mus tyder for eksempel på, at motion kan øge koncentrationen af T-celler i tumor, tilføjer Per thor Straten.

Ændret forståelsen af immunsystemet

Immunsystemets rolle i udvikling og bekæmpelse af kræft er kompleks. Forskningen i cancerimmunoterapi har markant ændret forståelsen af, hvordan immunsystemet virker, er de tre eksperter enige om:

– Inden for malignt melanom ser vi, at patienter med massiv infiltration af innate immunceller i tumor har en særdeles dårlig prognose. Det skyldes givetvis, at disse innate immunceller er rekrutteret af kræftcellerne og er svært immunhæmmende, forklarer Henrik Schmidt.

– Vi har haft en tendens til at banke immunsystemets celler ned i nogle kasser, så vi kunne forstå dem. Men de kasser passer sjældent med virkeligheden. En celle er ikke udelukkende god eller ond, siger Mads Hald Andersen.

– Hidtil har vi udelukkende haft fokus på den del af immunsystemet, der kaldes det adaptive immunsystem. Hvordan kan vi manipulere med det innate immunsystem, så det arbejder bedre sammen med det adaptive immunsystem? Det er noget, vi kommer til at arbejde meget mere med i fremtiden, forudser Henrik Schmidt.

” Så længe der står en mur foran bilen, nytter det ikke noget at bygge en større motor

- Ja, hvis vi kan sætte det innate immunsystem i gang og få et mere naturligt immunrespons fra starten, kan vi få et angreb på kræftcellerne, som er lettere at håndtere, supplerer Per thor Straten.

- Vi skal se meget bredere på tumor-mikromiljøet – også de celler, vi immunologer ellers normalt ikke kigger på – og vi skal samarbejde mere med tumorbiologerne, tilføjer han.

Rækker længere, end vi kan forestille os

Hvor langt rækker cancerimmunterapien i forhold til visionen om at knække cancer?

- Længere end vi har fantasi til at forestille os. Vi har kun lige krattet i overfladen af immunsystemet. Jeg tror, alle er blevet forbløffet over, at et enkelt checkpoint kan spille så stor en rolle. Der findes en række andre mekanismer, der regulerer immunsystemet, svarer Per thor Straten.

- Jeg tror, vi vil se flere mindre forsøg, hvor man tester hypoteser, før man går videre med et større forsøg. Vi bevæger os fremad ved hjælp af viden. Det er det allermest lovende ved det her. Der kommer til at ske voldsomt store fremskridt de næste 10 år. Vi vil få meget højere overlevelsesserater og mange flere langtidsoverlevende, siger Mads Hald Andersen.

- Jeg vil blive meget overrasket, hvis der skulle være kræftformer, hvor det slet ikke vil være muligt at finde frem til en cancerimmunterapi, som har effekt, tilføjer han.

- Med den hastighed, hvormed vi opnår ny viden, vil vi om 10 år have mange flere forskellige strategier for at aktivere immunsystemet, og immunterapi vil spille en rolle inden for mange flere kræftformer, siger Per thor Straten.

- Immunterapi er et helt nyt område med et enormt stort potentiale. Da jeg startede som onkolog inden for malignt melanom, lå vi nede på 5-10% lang-



FOTO: PETER NØRBY

- Der kommer til at ske voldsomt store fremskridt de næste 10 år. Vi får langt højere overlevelsesserater og mange flere langtidsoverlevende, siger Mads Hald Andersen, klinisk professor og centerleder på Herlev Hospitals Center for Cancer Immunterapi.

tidsoverlevende. Med den første kombinations-immunterapi, der er godkendt nu, kommer vi nok til at ligge et sted omkring 50-60% langtidsoverlevende blandt patienter med metastatisk sygdom, slutter Henrik Schmidt.

Cancerimmunterapi: – et gennembrud med kliniske udfordringer

Hvor langt er man i forhold til at implementere cancerimmunterapi i klinikken? Hvilket potentiale rummer cancerimmunterapi i fremtiden, og hvilke udfordringer er der i forhold til at realisere dette potentiale? Perspektiv & debat har inviteret to førende onkologer til en dialog om dette.

– På melanom-området er vi ikke i tvivl om, at cancerimmunterapi er et kæmpestort gennembrud. Det er allerede bevist hos vores patienter. Sådan lyder ordene fra Inge Marie Svane, professor, overlæge og centerleder på Center for Cancer Immunoterapi, Herlev Hospital.

Melanom først med langtidsoverlevelsesgevinst

Malignt melanom er den første kræftform, hvor der er vist gevinst i langtids-overlevelse med cancerimmunterapi. Ifølge Inge Marie Svane skyldes det især to ting:

– Malignt melanom er en meget immunogen kræftform. Der er en særlig dysfunktion mellem malignt melanom og immunsystemet, som man kan regulere på. En anden forklaring er, at – i modsætning til mange andre kræftsygdomme – så har kemoterapi ikke virket på malignt melanom, og de målrettede biologiske behandlinger kom først sent på banen. Så vi har manglet gode behandlinger. Derfor har patienterne stået klar til at indgå i forsøg, fortæller hun.

Anderledes landkort for blærekræft

– På blærekræftområdet ser det anderledes ud. Det er ikke lykkedes at vise effekt med målrettede biologiske behandlinger, men vi har 25 års erfaring med gode responsrater på kemoterapi som 1. linje behandling. I 2. linje er der derimod et stort behov for nye behandlingsmuligheder, siger Helle Pappot, overlæge, dr.med., Onkologisk Klinik, Rigshospitalet.

– Den 2. linje behandling til metastatisk blærekræft, vi har i dag, giver ofte kun meget kortvarig effekt. Vi står derfor ofte over for det problem, at vi ikke

har nogen behandling at tilbyde, hvis patienten fortsat er i god almentilstand og har brug for behandling, når 2. linje behandlingen ikke længere har effekt, forklarer hun og tilføjer, at cancerimmunterapi ikke er implementeret på blærekræftområdet endnu, og at erfaringerne udelukkende er baseret på kliniske studier.

– Vi har også blærekræftpatienter med nedsat nyrefunktion eller multisygdom, såsom hjertekarsygdom eller lungesygdom, der kan have svært ved at tåle kemoterapi. Her er der også et stort behov for nye terapimuligheder med en anden bivirkningsprofil, tilføjer hun.

Ændret billedet af patient med effekt

Introduktionen af immunterapi har været et gennembrud i behandlingen af malignt melanom, men har også medført nye kliniske udfordringer, beretter Inge Marie Svane. Det gælder både i forhold til evaluering af behandlingseffekt, håndtering af immunrelaterede bivirkninger og udvælgelse af de rette patienter.

– Responsmønsteret ved immunterapi adskiller sig fra det, man kender fra anden kræftbehandling. Det har ændret hele billedet af, hvordan vi vurderer, om patienten har effekt af behandlingen, siger Inge Marie Svane.

– På melanomområdet ser vi for eksempel pseudoprogression hos ca. 10-15% af de patienter, der starter behandling med checkpoint-hæmmere. Det vil sige, at scanninger og blodprøver initialt tyder på, at der er progression, men senere indtræder effekten. Et andet fænomen er det, vi kalder "flare",

hvor det på scanningerne ser ud som om, der pludselig er opstået metastaser i lymfeknuderne, lungerne eller leveren – men i virkeligheden er det immunterapien, som har skabt inflammationsreaktioner i vævet. De forsvinder igen i løbet af behandlingsforløbet, hvis man har is i maven og afventer, fortæller Inge Marie Svane.

Paradigmeskift i onkologens mindset

– Vi skal lære at tænke på en ny måde, hvor vi ikke bare evaluerer effekt ud fra meget stramme RECIST-kriterier, som har fokus på tumorstørrelsen. I stedet skal vi i højere grad også se på patienten og på, hvordan han eller hun har det. Det er et paradigmeskift i vores mindset som onkologer, siger Helle Pappot.

Inge Marie Svane er enig i, at patienten er nøglen:

– Jeg har oplevet, at scanningsbilleder og blodprøver tyder på, at behandlingen ikke virker. Når patienten så kommer ind, fortæller vedkommende, at han eller hun har fået det meget bedre. Det sker ikke tit, men relativt jævnligt. Og når det sker, slår det ikke fejl, at patienten har ret. Han eller hun har fået det bedre, fordi sygdomsaktiviteten falder, hvilket først viser sig lidt senere i forløbet, forklarer Inge Marie Svane.

Håndtering af immunrelaterede bivirkninger

En anden udfordring er bivirkningshåndtering og manglende viden om eventuelle langtidsfølger af cancerimmunterapi. Inge Marie Svane har de seneste år undervist i immunrelaterede bivirkninger, baseret på erfaringerne fra melanomområdet, og har også sammen med kollegaer fra Odense og Aarhus lavet en guideline for, hvordan de skal håndteres. Helle Pappot har desuden taget initiativ til forskellige videnskabelige studier, som belyser bivirkningsprofilerne set fra et patientperspektiv.

– Formålet er at undersøge, om en stram algoritme for opfølgning på de patientrapporterede symptomer under behandlingen kan forbedre patientens livskvalitet, behandlingsforløb og samlede overlevelse. I samarbejde med



– Den fremtidige forskning i cancerimmunterapi skal fokusere på de områder, hvor det vil give rigtig god mening at finde en ny behandling, siger Inge Marie Svane, overlæge og centerleder på Center for Cancer Immunoterapi, Herlev Hospital.

” Der er behov for forskning, som dokumenterer rækkefølgen af behandlinger.



– Jeg har store forventninger til cancerimmunoterapi på mine patienters vegne, siger Helle Pappot, overlæge, dr.med., Onkologisk Klinik, Rigshospitalet.

overlæge Lars Bastholt fra Odense Universitetshospital har jeg taget initiativ til et ph.d.-projekt, som belyser patientrapporterede bivirkninger ved forskellige immunoterapier indenfor malignt melanom. Projektet udføres af ph.d.-studerende Lærke Troelstrup. Jeg har også taget initiativ til et ph.d.-projekt inden for blærekræft, som skal belyse den patientoplevede bivirkningsprofil ved kemoterapi og ved immunoterapi, når immunoterapi forhåbentligt snart bliver implementeret til den kræftform, uddyber hun.

– Når vi taler om immunrelaterede bivirkninger, er det også vigtigt at huske, at den nye generation af immunoterapier - checkpoint-hæmmerne - har en helt anden bivirkningsprofil end de gamle immunoterapier havde, tilføjer Helle Pappot, og Inge Marie Svane er enig:

– Med de gamle immunoterapier var det ligesom at skyde med spredehagl. Det satte bare alt i gang i immunsystemet og kunne skabe sepsislignende tilstande. Checkpoint-hæmmerne er derimod målrettet en bestemt mekanisme, siger hun.

Selektering er en udfordring

En væsentlig udfordring i forhold til at realisere immunoterapiens potentiale er at finde de patienter, der vil få effekt af behandlingen.

– Der er visse fællestræk ved de kræftpatienter, der får effekt af immunoterapi. Flere studier har vist, at jo højere niveau af mutation i kræftcellen, jo større chance er der for effekt af de nye checkpoint-hæmmere. En mutationsanalyse er dog ikke velegnet til at beslutte, om en patient skal have en behandling. Det er for grovkornet, siger Inge Marie Svane.

– I dag anvendes PD-L1-ekspression som selektionsværktøj. Jeg tror dog aldrig, det bliver en rigtig god markør til selektion. PD-L1 udtrykkes på både immunceller og tumorceller, den er fluktuerende over tid, og du skal også finde ud af, hvor du skal kigge i tumor, fortsætter Inge Marie Svane.

– Ja, hvis vi skal indføre en markør til selektion, skal den være meget præcis. Vi sidder med patienternes liv i vores hænder, så vi skal kunne sige virkeligt sikkert "Det her får du ikke gavn af". For det er jo primært det, vi gør med markører. Vi finder frem til, hvem der ikke skal have det, siger Helle Pappot.

– Hvis vi skal bruge PD-L1-ekspression som markør til at udvælge patienter til behandling, så bør det offentlige understøtte forskning, som kan afklare, om det er sikkert at basere vores selektion på den metode. Det sker ikke i øjeblikket. Man kunne også lave aftaler med medicinalvirksomhederne om, at når de får godkendt en behandling, skal de fremadrettet indsamle yderligere dokumentation på, hvilke patienter der har gavn af behandlingen, uddyber hun.

Forventninger til fremtiden

Når det kommer til forventninger til immunterapien i fremtiden, har de begge et håb om, at der vil komme nye immunterapier og kombinationsbehandlinger, som kan gøre en forskel for de patienter, der ikke har effekt af eller ikke tåler de nuværende behandlingsmuligheder.

– Vi har en rigtig god behandling til en stor andel af vores melanompatienter med kombinations-immunterapi eller målrettede biologiske behandlinger, og der er mange flere checkpoint-hæmmere på vej med andre mål. Men det er den samme gruppe af patienter, som får flere og flere behandlingsmuligheder. Vi mangler stadig noget til de patienter, som har stor sygdomsbyrde. Det gælder især de patienter, der har hjernemetastaser, hvilket omkring halvdelen af melanompatienterne får i løbet af et metastatisk forløb, siger Inge Marie Svane.

– På blærekræftområdet er der et stort behov for nye behandlingsmuligheder til de patienter, der har multisygdom, supplerer Helle Pappot.

De har også begge store forhåbninger til, at cancerimmunterapi i fremtiden vil kunne gøre en forskel både sent og tidligt i kræftforløbet.

– Den fremtidige forskning i cancerimmunterapi skal fokusere på de områder, hvor det vil give rigtig god mening at finde en ny behandling. Det er fx at kunne redde livet hos patienter med metastatisk kræftsygdom, men det er også, hvis man kan give cancerimmunterapi tidligt i forløbet. Som forebyggende - såkaldt adjuverende - behandling mod tilbagefald efter operation, eller endda som behandling før operation - såkaldt neoadjuverende behandling - så man kan skåne patienten for nogle af de meget store kirurgiske indgreb, der finder sted i dag. Det bliver måske først, når jeg er gået på pension, at vi har de data, men jeg ser en fremtid, hvor vores patienter ikke behøver gå rundt med lymfødeme-arme resten af livet efter at have fået fjernet alle deres lymfeknuder i armhulen. Cancerimmunterapien kan dermed komme til at trække spor helt ind i kirurgien, siger Inge Marie Svane.

– Ja, og der er allerede studier i gang indenfor en række indikationsområder. På blærekræft er der for eksempel studier i gang med adjuverende cancerimmunterapi for at forebygge tilbagefald efter bortoperation af blæren og som vedligeholdelsesbehandling efter 1. linje kemoterapi til patienter med metastatisk sygdom, siger Helle Pappot.

Forskning i rækkefølge

Der er også behov for forskning, som dokumenterer rækkefølgen af behandlinger.

– Når der kommer en ny behandling, som har dokumenteret bedre effekt end standard 1. linje behandlingen, så kommer den ind som ny 1. linje og skubber den anden ned på 2. linje - uden at vi har dokumentation for, hvordan den virker som 2. linje behandling, siger Inge Marie Svane.

– Mange af de blærekræftpatienter, der har indgået i studierne med checkpoint-hæmmere, har fået det som 3. linje behandling. De har altså fået to forskellige kemoterapier inden. Kan det have induceret en ny klon og nye neo-antigener, som gør, at de responderer anderledes på behandlingen, end

” På melanom-området er vi ikke i tvivl om, at cancer-immunterapi er et kæmpestort gennembrud. Det er allerede bevist hos vores patienter

de ellers ville have gjort? Det, og meget andet, er der behov for at undersøge - fx om man kan re-inducere immunterapi hos blærekraftpatienter, tilføjer Helle Pappot.

Gennembrud i kræftbehandlingen

På trods af udfordringer og endnu ubesvarede spørgsmål, er Helle Pappot og Inge Marie Svane ikke i tvivl om, at cancerimmunterapi er et gennembrud i kræftbehandlingen.

– Jeg har store forventninger til immunterapi på mine patienters vegne. Jeg håber, det vil betyde, at vi vil kunne tilbyde systemisk behandling til flere patienter med metastatisk blærekraft. Forhåbentligt kan det åbne for, at flere af vores patienter kan leve længere med god almentilstand, og at vi kan tilbyde dem flere linjer af behandling, end vi har kunnet hidtil, siger Helle Pappot.

– Jeg har oplevet at afslutte en patient 5 år efter immunterapibehandling for metastatisk melanom uden nogen tegn på sygdom. Jeg er ikke i tvivl om, at vi får mange flere langtidsoverlevende fremover, slutter Inge Marie Svane.

Forskellige typer immunterapi

Immunaktiverende stoffer stimulerer øget aktivitet i forskellige dele af immunforsvaret. Fx cytokiner, der er et signalstof, som binder sig til andre immunceller og giver en kraftig aktivering af hele immunforsvaret.

Celleterapi angriber kræftcellerne ved hjælp af aktiverede immunceller. Der udtages dendritceller eller T-celler fra en patient. Herefter laves der flere af dem, og de aktiveres i laboratoriet, inden de sprøjtes ind i patientens blodbane igen.

Immunregulerende antistoffer fjerner blokeringer i immunforsvaret og frisætter immunaktivitet. Kaldes også checkpoint-hæmmere eller checkpoint-antistoffer.

Behandlende kræftvacciner lærer immunforsvaret at genkende kræftcellerne og ødelægge dem.

Kilde: Inge Marie Svane

Forskelle kræftformerne imellem – også når det gælder cancerimmunoterapi

Cancerimmunoterapi er i fuld gang med at blive implementeret på lungekræftområdet. Man har kunnet drage nytte af erfaringer fra melanomområdet, men der er stadig væsentlige forskelle kræftformerne imellem, udtaler lungeonkolog.

– Vi går i disse år fra at behandle vores patienter, mens de dør, til – for nogle patienters vedkommende – at konvertere det til meget mere langvarige forløb. Det er meget givende for alle, der arbejder med lungekræftpatienter. At vi ikke længere kun afslutter patienter, fordi de skal på hospice, men også får lov til at se patienter med metastatisk sygdom, der kommer ind til kontrol hver tredje måned og har det godt, siger overlæge Anders Møllemegaard, der arbejder med behandlingen af lungekræft på Herlev Hospitals onkologiske afdeling.

Meget der skal afklares

Cancerimmunoterapi er stadig nyt indenfor lungekræft, og der er ifølge Anders Møllemegaard stadig meget, der skal afklares – for eksempel hvor længe, og i hvilken sekvens, de enkelte cancerimmunoterapier skal gives, og om patienten kan re-eksponeres.

– Vi kan drage nytte af erfaringer fra melanomområdet, men der er stadig forskelle kræftformerne imellem. For eksempel optræder pseudoprogression meget sjældent indenfor lungekræft, siger Anders Møllemegaard.

Bivirkningsprofilen er vigtig

I dag handler cancerimmunoterapi indenfor lungekræft primært om checkpoint-hæmmere, og den første behandling, der kombinerer to checkpoint-hæmmere, er allerede på vej. Det er vigtigt at finde kombinationer, som både giver god effekt og få bivirkninger, mener Anders Møllemegaard.

– Der er tre veje, man kan afsøge i forhold til at kombinere: Immunoterapi med immunoterapi, immunoterapi med kemoterapi eller immunoterapi med en målrettet biologisk behandling – for eksempel af typen angiogenese-hæmning hvor blodkardannelsen til tumor påvirkes. Sidstnævnte er interessant, da de to typer behandlinger ikke har overlappende toksicitet, siger han.

At finde de rette patienter

I forhold til patientselektion er det værdifuldt at have en markør som PD-L1-ekspression, når bare man ikke lader den styre patientselektionen fuldstændigt, vurderer Anders Møllemegaard.

– Andre faktorer såsom patientens genetiske profil og almentilstand skal også indtænkes. Behandlingsvejledningerne bliver i fremtiden et matrix-netværk snarere end en motorvej. Det vil kræve mere af lægen, og derfor er det vigtigt at specialisere sig, forklarer han.

Taler ikke langtidsoverlevelse

Lungekræft har haft den dårligste prognose af alle kræftformer med en median levetid på under 1 år. Det ændrer sig nu – for de patienter

ter immunoterapien virker på. Men vi skal ikke tale om langtidsoverlevelse, før vi ser det, siger Anders Møllemegaard og uddyber:

– Vi ser i kliniske studier med cancerimmunoterapi, at 20% af lungekræftpatienterne stadig er i live, når resultaterne gøres op, og at deres sygdom er i kontrol efter 2 år. Men vi ved endnu ikke, hvordan det kommer til at gå dem fremover, og om kurven pludselig dykker.

Selvom han er meget opmærksom på ikke at give patienterne falske forhåbninger, er der ikke tvivl om, at Anders Møllemegaard er begejstret for det potentiale, immunoterapien ser ud til at have på lungekræftområdet:

– Når man ser, at en patient, som man regnede med havde en begrænset restlevetid, stadig lever og har det godt i flere år fremover, så bliver man selvfølgelig begejstret, slutter han.



– Vi skal ikke tale om langtidsoverlevelse, før vi ser det, siger Anders Møllemegaard, overlæge, Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital.

Bliver vi rigtig klar?

Der er stor tillid til, at Danmark bliver klar til at tage imod de store behandlingsmæssige fremskridt, der varsles i forbindelse med implementeringen af de nye immunterapier i kræftbehandlingen. I hvert fald blandt de fire eksperter, som Perspektiv og debat har bragt sammen for at diskutere emnet. Holdningerne er lidt mere forskellige, når det gælder mellemregningerne – herunder spørgsmålet om, hvordan man fagligt og økonomisk sikrer, at alle danske kræftpatienter også på immunterapiens område kan se frem til at få tilbudt kræftbehandling på højeste internationale niveau.

– Egentlig er der vel ikke så meget nyt i det her, lyder meldingen fra sundhedsøkonom, professor Jakob Kjellberg, KORA, som også er klar med en uddybning.

– Både når det handler om finansiering og de faglige spørgsmål om håndtering af behandling og bivirkninger i forbindelse med implementeringen af immunterapien på kræftområdet, har vi jo stået over for tilsvarende udfordringer tidligere – for eksempel i forbindelse med introduktion af de mange dyre biologiske lægemidler, som er blevet lanceret siden årtusindeskiftet. Nu har vi så fået Medicinrådet, og mon ikke det vil kunne håndtere introduktionen af fremtidens kræftlægemidler, hvad enten de hører til kategorien af immunterapi eller ej, siger han.

– Men jeg kan da godt se en ide i at etablere en form for national koordinering, som kan understøtte en kvalitativ og ensartet ibrugtagning af cancerimmunterapien, siger Jakob Kjellberg, som understreger vigtigheden af, at initiativet bliver fagligt funderet.

– Der findes næppe et land i hele verden, hvor det faglige system er mere centraliseret og dataunderstøttet end i Danmark – så hvis man på universitetssygehusene sætter sig ned og bliver enige om, hvordan det her skal gøres, så tror jeg da, at det hurtigt kan falde på plads, siger han.

Kommer ikke af sig selv

Kræftens Bekæmpelse har taget initiativ til etablering af et nationalt center for cancerimmunterapi, og direktør Leif Vestergaard Pedersen er ikke lige så optimistisk som Jakob Kjellberg i synet på, om fagligheden nok skal finde på plads af sig selv.

– Jeg tror, at vi står over for et meget stort udviklingsområde med cancerimmunterapien. Brugen af immunsystemet er et helt nye princip, som onkologien ikke er velbekendt med. Efter min opfattelse mangler vi i Danmark helt den systematiske vidensopbygning og vidensindsamling, som kan sikre, at man ikke bare overlader det til de enkelte behandlingssteder selv at finde hver deres måde at gøre det på. Danmark er et lille land, og vi er – især for patienternes skyld – nødt til at løfte opgaver som denne her i et nationalt fællesskab, siger Leif Vestergaard Pedersen.

– Immunologi fylder meget lidt i hele lægeuddannelsen – og med immunterapien manipulerer man med immunsystemet til gavn, men også potentiel stor skade for patienterne, forklarer han supplerende.

– Danske Regioner har hidtil glimret ved sit fravær på området, men jeg håber da, at de meget snart kommer på banen. Erfaringen er desværre, at hvis der ikke er nogen, der tager et konkret initiativ, så sker der ikke noget. Derfor har Kræftens Bekæmpelse i et opslag efterlyst ansøgere til at etablere et nationalt

center for cancerimmunoterapi og bundet 8 mio. kr. fra Knæk Cancer-midlerne i halen på projektet, fortæller Leif Vestergaard Pedersen.

Håndterbart

Ida Sofie Jensen er tidligere hospitalsdirektør i Region Hovedstaden og i dag koncernchef i Lægemedelindustriforeningen Lif. Hun peger, som Jakob Kjellberg, på, at det ikke er første gang, at det danske sundhedsvæsen skal løfte en ny behandlingsteknologi frem til patienterne.

– Jeg tror, at vi skal blive dygtigere til at håndtere de her spring i behandlingsmulighederne. Det gælder ikke mindst i onkologien, hvor man for eksempel for en årrække siden skulle indføre et helt nyt behandlingsparadigme med forebyggende kemoterapi til brystkræftramte kvinder med alt, hvad det indebærer af bivirkningsopfølgning og andet. Jeg mener, at erfaringerne viser, at disse udfordringer er blevet håndteret – om end nogle gange med forsinkelse og ikke altid lige heldigt, siger Ida Sofie Jensen.

– Jeg er enig med Leif Vestergaard Pedersen i, at man godt kunne ønske sig, at regionerne, som dem, der driver sygehusene, påtog sig et større ansvar for også at udvikle den faglige kvalitet – også når der er tale om spring i behandlingsmulighederne med tilhørende udfordringer med at opgradere personalekompetencer, brede behandlingerne ud, dokumentere, håndtere nye bivirkninger og lignende, siger han.

– Men jeg sidder her lidt som lægmand og kunne da godt ønske mig at høre, hvordan en af dem, som har fingrene i fadet, ser på den udfordring, som immunoterapien repræsenterer for de onkologiske afdelinger, tilføjer hun.

Behov for koordinering

Ida Sofie Jensens sidste kommentar har adresse til ledende overlæge Peter Sørensen, Onkologisk afdeling på Odense Universitetshospital.



– Mon ikke Medicinrådet vil kunne håndtere introduktionen af fremtidens kræftlægemidler, også når de hører til kategorien af immunoterapi, lyder meldingen fra sundhedsøkonom og professor Jakob Kjellberg, som er projektleder i KORA.

„Danmark er et lille land, og vi er nødt til at løfte opgaver som denne her i et nationalt fællesskab

– Inden vi når til udfordringerne, vil jeg gerne understrege, at det er meget tilfredsstillende, at vi som standard kan tilbyde immunterapi til de patienter, som vi ved har glæde af behandlingen. Jeg mener også, at der er tale om håndterbare udfordringer, i hvert fald hvad angår visiteringen. De patienter, som kan få gavn af behandlingerne, skal nok få dem, forsikrer Peter Sørensen.

Nationalt Center for Immunterapi

Kræftens Bekæmpelse har afsat 8 mio. kr. fra Knæk Cancerindsamlingen 2016 til etablering af Nationalt Center for Immunterapi. Formålet med centeret er iflg. et opslag fra foreningen, at;

- styrke dansk forskning og erfaringsopsamling omkring udvikling og anvendelse af immunterapi
- sikre, at patienter på alle relevante hospitaler i hele landet tilbydes den nyeste behandling og/eller deltagelse i afprøvning af nye behandlinger
- understøtte generel oplysning om immunterapi
- forstå og fremme samarbejde mellem relevante forsknings- og kliniske miljøer i hele Danmark.

Ansøgningsfristen er den 15. marts 2017, og centerfunktionen kan igangsættes fra den 1. juli 2017 som en del af Danish Comprehensive Cancer Center, der er under etablering i et samarbejde mellem Kræftens Bekæmpelse og Danske Regioner.

– Når det er sagt, så ser jeg også, at vi står over for at skulle håndtere et forventeligt meget stort antal patienter med nogle helt nye behandlingsmetoder og -principper, hvor vi reelt ikke har så meget erfaring med hverken effektevaluering, kombination med andre behandlingsmodaliteter eller bivirkningshåndtering. Især det sidste, synes jeg, vækker bekymring. Vi ved jo ikke rigtigt, hvad der kan ske på den lange bane, når vi går ind og piller ved så basale og komplekse mekanismer som immunforsvaret, uddyber han.

– De hidtidige erfaringer er primært høstet i protokoller med et begrænset antal patienter på de store specialafdelinger. Udfordringen melder sig først rigtigt nu, tror jeg, når immunterapien skal udbredes som standardbehandling på alle onkologiske behandlingssteder i landet. Det er en proces, som kalder på national koordinering og vidensindsamling. Derfor har jeg da også med tilfredshed noteret mig, at der nu, også fra mere centralt hold, udtrykkes interesse for at etablere en form for national centerstyring på området, siger Peter Sørensen.

Opfølgingsudfordringen

– *Ledende klinikere og forskere forudser, at der med udviklingen og implementeringen af cancerimmunterapi vil komme langt flere langtidsoverlevende kræftpatienter, som kræver opfølgning. Hvem skal tage sig af dem?*

– Når vi taler om opfølgning på den primære kræftbehandling, skal den helt sikkert ligge i klinikken hos os. Formålet med den typiske 5-års opfølgning er – udover at monitorere tilbagefaldsrisikoen – også at blive klogere på, hvordan vi behandler optimalt. Opfølgningen kan ikke adskilles fra behandlingen, siger Peter Sørensen.

– Om vi er gearet til at løfte opgaven, kan jeg jo ikke svare på, da vi ikke kender omfanget. Og man kan da også forestille sig, at immunterapien vil frigøre ressourcer til nye behandlinger, hvis vi får færre af de tunge terminalforløb, tilføjer han.

Leif Vestergaard Pedersen peger på, at hele opfølgingsopgaven netop i disse år gennemgår en slags paradigmeskifte med det helt centrale sigte at effektivisere forløbene på patientens præmisser.

– For eksempel har vi set opsigtsvækkende franske resultater på lungekræftområdet, hvor intensiveret patientinvolvering har kunnet øge 1-årsoverlevelsen med 25%, samtidig med at forbruget af scanninger og undersøgelser kunne reduceres. Jeg tror, vi vil kunne frigøre meget store ressourcer ved at udvikle meget mere individuelt tilpassede opfølgingsforløb, som også involverer en opkvalificeret indsats fra egen læge, siger Leif Vestergaard Pedersen.

Ida Sofie Jensen bekræfter det sidste punkt, men med en tilføjelse.

– Jeg tror faktisk, at mange flere færdigbehandlede kræftpatienter gerne vil overdrages til deres praktiserende læger, hvis de vel at mærke kan regne med, at de lynhurtigt kan komme tilbage til speciallægerne på sygehuset, når der opstår en usikkerhed, siger hun.

– Enig. Hvis patienten ønsker det, skal det ikke være om 14 dage, men i morgen, kvitterer Leif Vestergaard Pedersen.

Jakob Kjellberg bifalder også udviklingen af individualiserede opfølgingsforløb og har som Ida Sofie Jensen en tilføjelse.

– Det samme gælder faktisk behandlingsforløbene. Vi kan frigøre rigtig mange ressourcer til de nye behandlinger ved at blive bedre til at stoppe på rette tidspunkt, siger han.

Flere penge - eller prioritering?

– Hvis cancerimmunterapien får den varslede plads i kræftbehandlingen, må det forventes, at det bliver dyrt. Skal der tilføres ekstra penge, eller kommer vi til at prioritere hårdere?



– Vi mangler helt den systematiske vidensindsamling, som kan sikre, at man ikke bare overlader det til de enkelte behandlingssteder selv at finde hver deres måde at tage cancerimmunterapien i brug på, siger direktør i Kræftens Bekæmpelse, Leif Vestergaard Pedersen.

” De patienter, som kan få gavn af behandlingerne, skal nok få dem



– Man kunne godt ønske sig, at regionerne, som dem, der driver sygehusene, påtog sig et større ansvar for også at udvikle den faglige kvalitet, for eksempel i forbindelse med indførelsen af de nye behandlingsparadigmer, siger Ida Sofie Jensen, som er koncerntopleder i Lægemedelindustriforeningen Lif.

– Prioritering giver jo ikke nogen mening, hvis vi har et pengetræ. Men det har vi ikke, og slet ikke når det gælder sundhedsvæsenet, hvor de demokratiske valgte politikere til enhver tid bestemmer den givne vækstramme. Når den, så langt vi kan se frem, ligger på højst 1 til 2 procents årlig vækst, bliver det automatisk et spørgsmål om prioritering, når man skal finansiere nye omfattende investeringer, siger Jakob Kjellberg.

– Jeg mener, at vi selvfølgelig løbende bør se på, om værdien af de nye behandlingsteknologier står mål med omkostningerne, inden vi tager dem i brug. Den opfattelse ligger jo i DNA'et hos alle sundhedsøkonomer, tilføjer han.

Ida Sofie Jensen vil gerne nuancere den diskussion.

– Hvis immunterapien, som noget tyder på, bliver et paradigmeskifte, så vil vi jo sikkert opleve den sædvanlige S-kurve. Indledningsvis står vi over for en iøjnefaldende finansieringsudfordring, og senere ser vi så, at omkostningerne lejr sig. Der er noget andet, der bliver taget ud, der kommer mere konkurrence, og de nye rutiner bliver hverdag for personalet, forklarer hun.

– På langt sigt vil der også komme besparelser, som når for eksempel flere overlever og kan bidrage til samfundsøkonomien. Det er dette S-kurveforløb, som vi ikke er gode til at håndtere, fordi der opereres med 1-årige budgetter. Investeringerne i ny teknologi fylder stadig mere i vores sundhedsvæsen, så vi bliver nødt til at begynde at arbejde med nogle investeringskalkuler i form af særlige puljer, flerårige budgetter – eller noget helt tredje – som kan afbalancere investeringsbehovet og langtidseffekterne, siger Ida Sofie Jensen.

Det er en efterlysning, som Jakob Kjellberg ikke umiddelbart ser en løsning i.

– Flerårige budgetter i det system, som vi har indrettet vores fælles, skattefinansierede sundhedsvæsen efter, er næppe en stor løsning på problemet. Den grundlæggende udfordring for regionerne er jo, at der hele tiden dukker

nye udfordringer op alle steder i sundhedsvæsenet, som kun kan håndteres ved at flytte ressourcer fra den samlede pulje derhen, hvor behovet ser ud til at være størst, og her forekommer det lidt naivt at tro, at regningen bliver lettere at betale, hvis den bare flyttes lidt ud i fremtiden, siger han.

Udvikling er mere end økonomi

– For mig at se, er det vigtigt at se på dette her som noget andet og mere end en økonomisk udfordring, hvor man automatisk kommer til at fokusere på besparelser og tænke i prioriteringer, mener Leif Vestergaard Pedersen.

– Jeg er ikke ude efter regionerne, som jeg i øvrigt er en stor tilhænger af, men når vi står over for en opgave, der er så omfattende, som jeg mener, cancerimmunterapien er, så er der nogen på nationalt niveau, der bliver nødt til at påtage sig et fagligt lederskab. Vi ved, at DMCG'erne laver et stort fagligt udviklingsarbejde, men vi bliver nødt til at hjælpe de hårdt arbejdende klinikkere med at skabe klarhed over, hvor de nødvendige beslutninger skal træffes. Og personligt er jeg overbevist om, at der vil dukke betydelige besparelser op i takt med, at den forbedrede behandling af kræftpatienterne slår igennem, siger kræftdirektøren.

Peter Sørensen supplerer:

– Fra min stol var det et stort fremskridt, da Danske Regioner med etableringen af KRIS påtog sig et fagligt ansvar for at følge anvendelsen af de nye kræftlægemidler til dørs, og vi kan vel forvente, at Medicinrådet kommer til at følge den samme kurs i sit arbejde, siger han.

– Det betyder, at jeg i dag er leder i et system, hvor vi ikke skal tænke økonomi ind i de faglige beslutninger om, hvordan vi bedst hjælper vores patienter. Det er et stort privilegium, og det er grundlaget for, at vi uden at blinke kan hævde, at behandlingstilbuddet til de danske kræftpatienter hele tiden har kurs mod højeste internationale niveau, slutter han.



– Med cancerimmunterapien står vi over for at skulle håndtere et forventeligt meget stort antal patienter med helt nye behandlingsmetoder og -principper, forudser ledende overlæge Peter Sørensen, Odense Universitetshospital.

Hvor godt virker den nye kræftmedicin egentlig?

HER2-targeteret behandling af brystkræft var en af de første biologiske behandlinger, der blev taget i brug i kræftbehandlingen. Effekten er dokumenteret i en række kliniske studier med selekterede patientgrupper, men hvad har implementeringen af denne behandling som et standardtilbud i klinikken givet patienterne – for eksempel i form af en forbedret overlevelse? Dansk Bryst Cancer Gruppens kliniske database med tilhørende vævsmateriale giver en helt unik mulighed for at finde svar på det spørgsmål.

Forude venter introduktion af en lang række nye immunterapeutiske kræftlægemidler, og siden årtusindskiftet har udgifterne til nye målrettede kræftlægemidler haft en central position i debatten om ressourcetilførslen til vores sundhedsvæsen. En af følgerne af det har været en stigende interesse fra myndighedsside for at tilvejebringe viden om, hvad man egentlig får for pengene, når man beslutter, at nye behandlinger skal introduceres som standardtilbud. Virker de nu lige så godt i den daglige kliniske anvendelse som i de designede protokoller, der banede vejen for deres markedsføringstilladelse?

– Interessen for kohorteforsøg, som kan belyse effekter af behandlingerne i klinikken, er ganske rigtigt stor. I USA har man genopfundet forsøgene og kalder dem for comparative effectiveness research eller mere populært for Real World Data, men i princippet er det det samme, som vi i en årrække har bedrevet i europæisk epidemiologisk forskning, fortæller overlæge på den onkologiske klinik på Rigshospitalet, Bent Ejlersen.

– En forudsætning for at kunne evaluere behandlingseffekten i denne type kohorteforsøg er imidlertid, at man har adgang til at matche med historiske kontrolkohorter, og i virkelighedens verden er det ofte en afgørende forhindring for at høste valide resultater. Denne begrænsning gælder i øvrigt også for de monitoreringsprotokoller, der sættes op som betingelse for ibrugtagning af nye innovative kræftlægemidler, forklarer han.

Sammen med chefstatistiker Maj-Britt Jensen er Bent Ejlersen daglig leder af DBCGs sekretariat, og de har venligt sagt ja til at tage imod et besøg fra Perspektiv og debats redaktion. Vi har inviteret os selv, fordi vi har fået et tip om, at DBCG har et spændende sammenlignende kohorteforsøg i støbeskeen, og fordi vi gerne vil benytte lejligheden til at komme lidt bag om de perspektiver og udfordringer, som er forbundet med at tilvejebringe viden om, hvor godt de nye behandlinger virker i ”den virkelige verden”.

Lidt baggrund

HER2-targeteret behandling af brystkræft blev introduceret omkring årtusindskiftet – i første omgang som livsforlængende behandling af metastaseret sygdom hos de omkring 15% af brystkræftframte kvinder, som via en test kunne klassificeres som HER2-positive. Efterfølgende kliniske studier banede vej for, at behandlingen siden 2007 også er blevet en del af den tidlige, såkaldte adjuverende behandling af HER2-positive brystkræftpatienter. Formålet med denne behandling, i tillæg til anden medicinsk behandling, er at reducere risikoen for tilbagefald efter kirurgisk fjernelse af de synlige tegn på kræftsygdom.

– Det planlagte HER2-projekt stiller sig på skuldrene af vores tidligere kohorte-analyser, herunder et studie, som havde som formål at indkredse og analysere den forbedrede overlevelse for alle brystkræftframte kvinder i perioden fra 1995 til 2012¹. Analysen kunne konkludere, at fremskridtene især kunne tilskrives bedre behandling, men i denne analyse var det ikke muligt at

kvantificere betydningen af de enkelte, specifikke behandlingstiltag, forklarer Bent Ejlertsen.

I et andet, tidligere forsøg blev der indsamlet væv og gennemført testanalyser af bl.a. HER2-status blandt gruppen af postmenopausale kvinder med brystkræft?

– Det gav inspiration til en ide om at gennemføre en analyse af, hvilken betydning implementering af adjuverende HER2-targeteret behandling har haft for danske brystkræftspatienters overlevelse og risiko for tilbagefald, siger Bent Ejlertsen.

HER2-projektet

Projektet er endnu kun nået til tegnebrættet, men omridset af et forsøgsdesign ligger klar.

– En relevant forsøgskohorte vil være kvinder, diagnosticeret med HER2-positiv brystkræft i perioden 2007-2012, hvor adjuverende anti-HER2 behandling har været standard, og hvor vi allerede har alle relevante data og vævsanalyser til rådighed. Kontrolkohorten, regner vi med, vil være kvinder med samme diagnose, stillet i perioden 2000-2003. Her har vi data og vævsanalyser fra ovennævnte studie, men vi mangler så at få vævstestet omkring halvdelen af den samlede kohorte; nemlig dem, som fik stillet deres diagnose inden menopause, og patienter med hormonreceptor-negativ sygdom, fortæller Bent Ejlertsen.

– Det, vi selvfølgelig primært vil kigge efter, er, hvilken effekt tilføjelsen af HER2-targeteret behandling har haft i form af at reducere risikoen for tilbagefald, hvilket jo er formålet med den adjuverende behandling. Derudover tager vi også betydningen for den sygdomsfri og den samlede overlevelse med i analysen, og så har vi tradition for supplerende også at kigge på den relative dødelighed og ud fra det estimere antallet af vundne leveår – men det er nok for tidligt at forvente store overlevelsesgevinster af en behandling, som først



– DBCGs komplette kliniske database giver en unik mulighed for at lave kontrollerede kohorteforsøg og høste valide resultater af dem, fortæller Bent Ejlertsen, som er overlæge på Rigshospitalets onkologiske afdeling og lægelig leder af DBCG.



– Kohorteforsøgenes store styrke er, at vi også kan få viden om de patientgrupper, som ikke er repræsenteret i de kontrollerede kliniske studier, siger chefstatistiker og daglig leder af DBCG, Maj-Britt Jensen.

blev standard i 2007, siger han. Finansieringen af de vævsanalyser, som skal gøre kontrolgruppen komplet, og af det forventede 3-årige ph.d.-projekt, som skal gøre forsøgsresultaterne klar til publicering, er ikke på plads.

– Alene indsamlingen og analyserne af det manglende vævsmateriale vil forventeligt koste i omegnen af én mio. kr. Men vi håber da at komme i gang i løbet af 2017, siger Bent Ejlersen.

Komplette kohorter

Fundamentet for DBCGs epidemiologiske kohorteforsøg er, at den kliniske database indeholder data om alle nydiagnosticerede brystkræftpatienter.

– Det betyder, at der i kohorterne ikke selekteres på bestemte kriterier. Det er man nødt til i lodtrækningsprotokollerne for at være sikker på, at de forskelle, man ser, ikke skyldes andre ting end forsøgsbehandlingen. I de sammenlignende kohorteforsøg undgås selektionsbias ved at inkludere data for alle patienter, forklarer Maj-Britt Jensen.

– Når vi har fokus på effekten af en specifik behandling, forsøger vi i vores modelanalyser at justere for eventuelle andre forhold, som kunne være årsag til de forskelle, som vi finder i forsøget. Det kunne for eksempel være andre overlappende behandlingsskift, ændringer i nydiagnosticerede patienters stadioprofil som følge af screening, eller samtidig anden sygdom, uddyber hun.

Unikke forudsætninger

En anden forudsætning for projektet er, at det er muligt at samle data for den del af kontrolkohorten, hvor der ikke foreligger vævsanalyser.

– Det er lykkedes for gruppen af postmenopausale kvinder, så vi forventer, at det også kan lade sig gøre for den anden halvdel af kohorten, siger Bent Ejlersen. Han understreger, at DBCGs database kombineret med adgangen til det relevante vævsmateriale giver helt unikke muligheder til for at sætte kohorteforsøg op med historiske kontroller.

” I de sammenlignende kohorteforsøg undgås selektionsbias ved at inkludere data for alle patienter

– Man kan sige, at DBCG ikke rigtig har nogen konkurrence på dette punkt, heller ikke internationalt. Det kan vi takke særdeles fremsynede kolleger for; herunder ikke mindst Henning Mouridsen, som var primus motor i forbindelse med etableringen af DBCGs kliniske database i 1977, siger han.

Kliniske perspektiver

– Vil resultaterne kunne anvendes til andet end at tilfredsstille interessen for at efterprøve, om omkostningerne ved de nye behandlinger har givet "value for money" som forventet?

– Klinikerens interesse i kohorteforsøgene vil altid være at blive klogere på, om vi anvender vores behandlinger optimalt. Historien om HER2-targeteret behandling fortæles normalt som en positiv historie om, at vi har reduceret risikoen for tilbagefald. Med kohorteforsøget får vi mulighed for at få et klart billede af, hvor manglerne er, og dermed også hvor vi skal sætte ind for at gøre det bedre, siger Bent Ejlertsen.

– De kliniske lodtrækningsstudier gennemføres med selekterede patientgrupper, som ser væsentligt anderledes ud, end dem der dukker op i klinikken. De kontrollerede kohorteforsøgs styrke er, at de potentielt kan identificere grupper af patienter, som ikke har den samme gevinst af behandlingen, som de selekterede studiepopulationer, supplerer Maj-Britt Jensen.

- 1) Jensen MB m.fl. Improvements in breast cancer survival between 1995 and 2012 in Denmark: The importance of earlier diagnosis and adjuvant treatment. *Acta Oncologica* 2016 Jun; 55 Suppl 2:24-35
- 2) Ejlertsen B m.fl.: Excess mortality in postmenopausal high-risk women who only receive adjuvant endocrine therapy for estrogen receptor positive breast cancer. *Acta Oncologica* 2014 Feb; 53 (2):174-85.

Originale biologiske og biosimilære lægemidler: Nye perspektiver i kræftbehandling

De første biosimilære lægemidler til behandling af kræft er på vej, og i løbet af de kommende år vil der sandsynligvis komme flere til. Ekspertter byder de biosimilære lægemidler velkommen. De påpeger samtidig, at der i dag ikke er dokumentation for, hvordan patienter, der er i et igangværende behandlingsforløb, vil reagere ved et skift fra et originalt biologisk lægemiddel til et biosimilært eller vice versa.

Professor i farmaceutisk bioteknologi og forsker i antistoffer Paul Declerck fra Katholieke Universitet, Leuven, Belgien, var i januar 2017 på lynvisit i Danmark. Perspektiv & debat benyttede lejligheden til at invitere Paul Declerck, overlæge Tarec Christoffer El-Galaly, og professor og overlæge Julia Sidenius Johansen til en kop kaffe og en udveksling af synspunkter om at skifte



– Vi har idag ikke fyldestgørende data om effekt- og bivirkningsprofilen ved skift vaf velbehandlede patienter fra et originalt lægemiddel til et biosimilæret eller vice versa, siger Paul Declerck

kræftpatienter, som er i et igangværende behandlingsforløb, fra et originalt biologisk lægemiddel til et biosimilært lægemiddel, og om at skifte mellem forskellige biosimilære lægemidler.

– Vi har ikke i dag fyldestgørende data om effekt- og bivirkningsprofilen ved skift af velbehandlede kræftpatienter fra et originalt lægemiddel til et biosimilært eller vice versa. Vi kan heller ikke ekstrapolere de data, vi har indenfor de reumatologiske sygdomme til de onkologiske sygdomme, forklarer Paul Declerck, og fortsætter:

– Min anbefaling er derfor, at de involverede myndigheder og videnskabelige selskaber bør tage en overordnet beslutning om at give de biosimilære lægemidler til behandlingsnaive kræftpatienter - og at kræftpatienter, der er i et behandlingsforløb, ikke skal skiftes fra et originalt lægemiddel til et biosimilært og vice versa.

Tarec Christoffer El-Galaly, der til daglig arbejder som hæmatolog på Aalborg Universitetshospital, deler Paul Declercks syn på skift af lægemiddel til kræftpatienter, der er i en igangværende behandling og tåler denne. Han bemærker samtidig, at skift ikke er så relevant indenfor det hæmatologiske speciale, hvor langt størstedelen af patienter er i kortvarig behandling.

– Inden for hæmatologien har vi at gøre med patienter, der ofte er i kortvarige behandlingsforløb på få måneder. Det økonomiske rationale vil derfor ikke være ligeså stort, som ved de autoimmune sygdomme, hvor patienterne ofte er i livslang behandling. Der er dog en gruppe af hæmatologiske patienter,

der er i vedligeholdelsesbehandling gennem nogle år, og hvor et skift til et biosimilært lægemiddel kunne blive aktuelt. Men det vil gælde begge veje, altså også fra biosimilært til originalt lægemiddel og mellem biosimilære lægemidler.

Tarec Christoffer El-Galaly tilføjer, at han gerne sætter nye patienter i behandling med et biosimilært lægemiddel, når det er godkendt efter EMAs gældende procedurer, og det har vist samme effekt og toksicitetsprofil som referencelægemidlet.

Udfordring at tilvejebringe data på skift

Paul Declerck påpeger, at det bliver svært at tilvejebringe brugbare data om ændringer i effekt og bivirkninger ved et skift.

— Jeg synes ikke, det giver mening at bruge tid og ressourcer på at undersøge, om det er forsvarligt at skifte patienterne. Navnlig ikke når det gælder kræftpatienter. Behandlingstiden er relativt kort, og den økonomiske gevinst vil derfor være forholdsvis begrænset, siger Paul Declerck.



– Hvis myndighederne skal have sikre data på, at bivirkningsprofilerne er ens i et "real world setting", kræver det mere omfattende bivirkningsmonitorering på sygehusene, siger overlæge Tarec Christoffer El-Galaly, Aalborg Universitetshospital.

Fakta om skift mellem biologiske lægemidler med samme virkningsmekanisme og indikationer

For at et biosimilært lægemiddel kan blive godkendt af myndighederne, skal producenten af det biosimilære lægemiddel ud over at have en høj produktkvalitet som oftest gennemføre nonkliniske forsøg og altid kliniske forsøg efter de krav som stilles af de europæiske myndigheder med henblik på at sikre, at det biosimilære lægemiddels sikkerhed og virkning svarer til det biologiske referencelægemiddel.

Et biologisk lægemiddel (originalt eller biosimilært) bør kun anvendes til de(n) indikation(er), som det pågældende lægemiddel er godkendt til. Det europæiske lægemiddelagentur (EMA) vurderer i forbindelse med godkendelse af biosimilære lægemidler, om den fremsendte dokumentation er tilstrækkelig til, at det biosimilære lægemiddel kan godkendes til brug for alle ansøgte eller kun visse af de ansøgte indikationer, som det biologiske referencelægemiddel har godkendt.

På trods af at biologiske og biosimilære lægemidler skal godkendes af det europæiske lægemiddelagentur, er det ikke agenturets ansvarsområde at udstikke retningslinjer for skift mellem biologiske lægemidler (originalt eller biosimilært). Det er et nationalt anliggende, som besluttes af de nationale myndigheder. De nationale myndigheder har adgang til alle indsendte data samt alle videnskabelige vurderinger foretaget af det europæiske lægemiddelagentur, og har således det nødvendige grundlag til at dokumentere, om det kan anbefales at erstatte et biologisk lægemiddel med et andet (originalt eller biosimilært).

Det er væsentligt at være opmærksom på, at det altid bør være den behandlende læge, der træffer beslutning om et eventuelt skifte.

Kilde: Lægemedelindustriforeningen: Fakta om skift mellem biologiske lægemidler med samme virkningsmekanisme og indikationer. Maj 2014.

— Kigger man derimod på autoimmune sygdomme som reumatoid artrit og inflammatorisk tarmsygdom, kan det økonomiske rationale for at skifte være langt større. For at få robuste data er det vigtigt at have et studiedesign, der fokuserer på multiple skift mellem biosimilære lægemidler og referencelægemidlet. Men det bliver svært at opstille et optimalt design, for hvor lang tid skal der gå mellem skiftene, og hvor mange skift skal der foretages? Og hvis det lykkes, hvad er værdien af studiet så? Resultaterne omhandler jo netop kun skift mellem ét originalt lægemiddel og ét specifikt biosimilært, men ikke de øvrige biosimilære. I min verden er det en dyr øvelse at lave, og med en forholdsvis begrænset merværdi, fastslår han.

— Vi er bekendte med, at biologiske lægemidler 'drifter' over tid. Dette sker, fordi alle fremstillingsprocesser udvikler sig over tid, og ændringer i særlige trin af processen kan føre til ændrede kvalitative egenskaber. Sådanne æn-

dringer kontrolleres omhyggeligt af producenten og af de regulatoriske myndigheder, og det skal påvises, at det ikke har nogen indflydelse på sikkerhed eller klinisk effekt. Imidlertid bliver de ændringer, som de originale lægemidler og biosimilære er omfattet af, ikke underkastet en sammenligning. Det betyder, at de to lægemidler potentielt kan 'drifte' i hver sin retning. Det er derfor kun på godkendelsestidspunktet, man kan være sikker på, at der er similaritet mellem de to lægemidler, konstaterer Paul Declerk.

Databaseregistrering er nødvendig

Julia Sidenius Johansen, som er tilknyttet onkologisk og medicinsk afdeling på Herlev-Gentofte Hospital, har et indgående kendskab til den danske kliniske kvalitetsdatabase for reumatologi DanBio og Dansk Reuma Biobank. Hun har med stor interesse fulgt udviklingen i brugen af originale biologiske og biosimilære lægemidler gennem de seneste år. Julia Sidenius Johansen opfordrer

Skift fra originalt biologisk lægemiddel til det tilsvarende biosimilære lægemiddel

Det er Lægemiddelstyrelsens vurdering, at der ikke findes tilstrækkelige data, som med stor styrke understøtter eller afviser muligheden for behandlingskift af patienter i aktuell stabil behandling. Fra et videnskabeligt perspektiv findes der ingen data, som påviser, at skift af lægemidler kan medføre behandlingssvigt f.eks. som følge af immunogenicitet.

Der findes til gengæld en voksende mængde data, som viser, at skift mellem originale og biosimilære lægemidler ikke medfører problemer.

Regulatoriske og videnskabelige regler i Europa kræver, at et nyt biosimilært lægemiddel skal være så lig originallægemidlet som teknisk muligt. Det er værd at bemærke, at et biologisk lægemiddel ikke kan være "identisk" med sig selv, heller ikke et batch i forhold til det næste batch som produceres (det gælder også de originale lægemidler). For både biosimilære lægemidler og for det tilsvarende originallægemiddel gælder, at forskellene på disse ligger inden for snævre grænser, som ikke må overtrædes.

Det er Lægemiddelstyrelsens holdning, at forsigtighedsprincippet altid har været grundlaget for enhver regel som findes mht. udvikling og godkendelse af biosimilære lægemidler. Videnskabeligt set er retningslinjer

fra det Europæiske lægemiddelagentur snarere konservative hvad angår krav og evidensniveauet. Man kan derfor sige, at alle biosimilære som er godkendte efter disse regler har haft en omhyggelig udvikling med en høj grad af videnskabelig evidens vedr. deres "biosimilaritet" og et "indbygget forsigtighedsprincip".

Evidensgrundlaget er derfor ikke spinkelt mht. biosimilaritet. Evidensgrundlaget mht. eventuelle problemer som kunne opstå ved et skift er spinkelt, men det samme kan siges om evidensgrundlaget for at der skulle opstå problemer. Videnskabeligt set er det pga. evidensen fra godkendelsesproceduren ikke sandsynligt, at der sker problemer med skiftningsprocessen af velbehandlede patienter, men der findes ingen direkte evidens fx fra switching studies. Det bemærkes, at patienter allerede har været udsat for skift flere gange efter godkendelser af ændringer i fremstillingsprocessen af originalproduktet Remicade, uden kendte problemer.

Kilde: Lægemiddelstyrelsen: Skift fra originalt biologisk lægemiddel til det tilsvarende biosimilære lægemiddel. 5. april 2016. www.laegemiddelstyrelsen.dk.



– Det er vigtigt, at vi følger patienterne tæt, siger professor og overlæge Julia Sidenius Johansen, Herlev-Gentofte Hospital.

onkologerne til tæt monitorering af de patienter, der sættes i behandling med et biosimilært lægemiddel.

– Inden for reumatoid artrit har vi siden år 2000 fulgt de patienter, der sættes i biologisk behandling, meget tæt. Vi følger dem i DanBio hver 3., 6., 9. og 12. måned, og siden maj 2015 har vi taget blodprøver på patienterne i regi af Dansk Reuma Biobank, inden de går i gang med behandlingen. Det samme

gælder i dag de patienter, som sættes i behandling med biosimilære lægemidler. Jeg vil opfordre onkologerne til at følge kræftpatienterne på samme måde, via registrering i de kliniske databaser og blod- og vævsprøver til Dansk Cancerbiobank, siger hun.

– Danmark er unik, når det gælder kliniske databaser og biobanker til overvågning af biologiske lægemidler. Med DanBio, Dansk Reuma Biobank og Dansk Cancerbiobank er der et solidt grundlag for at registrere effekt og bivirkninger ved biosimilære lægemidler. Det er meget vigtigt, at der afsættes ressourcer til denne registrering, tilføjer Julia Sidenius Johansen.

Også bivirkninger skal overvåges

Tarec Christoffer El-Galaly supplerer:

– Et forslag kunne være at allokere nogle af de ekstra midler, regionerne opnår ved implementering af biosimilære lægemidler, til bedre systematisk overvågning af bivirkninger både ved originale biologiske og biosimilære lægemidler. I dag har vi gode data på effekt og overlevelse – særligt inden for lymfom i form af det danske lymfom register (LYFO). Til gengæld er der et generelt problem med underreportering af bivirkninger efter, et lægemiddel først er kommet på markedet. Igen gælder det både de originale og biosimilære lægemidler. Hvis myndighederne skal have sikre data på, at bivirkningsprofilerne er ens i en "real world setting", kræver det mere omfattende bivirkningsmonitorering på sygehusene end det der foregår i dag, siger han.

– Inden for reumatoid artrit opdagede man efter godkendelsen af TNF-alfahæmmerne, at lægemidlerne kunne reaktivere tuberkulose. Derfor er det nu standardprocedure, at man tester patienten for tuberkulose, inden man igangsætter behandling med TNF-alfa-hæmmere. Derfor er jeg helt enig i, at det er vigtigt, at vi følger patienterne tæt, slutter Julia Sidenius Johansen.



Kræftplan IV – og 4 bud til onkologen

Af Lars Henrik Jensen, formand DSKO

Patientens kræftplan

Så blev finansloven vedtaget, og dermed er fundamentet for Kræftplan IV lagt. Og hvad skal onkologerne så bygge ovenpå? Uanset hvad: Patienten skal i centrum. "Det gør vi jo allerede", siger vi til hinanden. Men tænk lige over, hvor meget plads der er tilbage til patienten, når vi først har tilgodeset vores arbejdsskema, hellige rutiner, bygninger og rum, kravene fra IT og forventningerne fra én selv, kollegerne og ledelsen. Det kan kun vendes om nedefra!

Forebyggelse

Rygning er fortsat den vigtigste enkeltfaktor at få minimeret. Intentionen er at få den første røgfrie årgang børn og unge fra 2030. Der er sat penge af til oplysning, men der mangler desværre det mest effektive, nemlig strukturelle indgreb som det forbud mod rygning på alle uddannelsessteder og arbejdspladser, og forhøjelse af prisen på tobak.

Der er lagt op til afbalanceret oplysning for at rette op på HVP-vaccinens katastrofalt svigtende tilslutning. Det er dog svært at se, at det skulle være nok! Både denne sygdom og de rygerelaterede cancere har social slagside. Alt for få onkologer er synlige i debatten om forebyggelse, rygning og HPV. Spring ud i det – og støt ubetinget den kollega, der gør det!

Behandling

Langt de fleste penge i Kræftplan IV går til kapacitetsudvidelse, så vi kan følge med den aldrende befolknings kræftbyrde. Ud over midler til acceleratorer, er et andet onkologisk interessant tiltag etableringen af et forpligtende nationalt center for kræftforskning og udvikling. Det bør vi forvente os meget af. Det bliver stærkt forankret – ikke bare af regering og finanslov, også af regionerne og Kræftens Bekæmpelse. Styring og ledelse er en politisk-administrativ opgave, men vi skal sikre vedvarende stærk onkologisk repræsentation i det faglige arbejde. Læg også mærke til formuleringen "forpligtende samarbejde". De onkologer, der engagerer sig, skal altså arbejde for at få hele landet med; de skal sikre bredden, ikke egne eller egen institutions mere snævre interesser.

Der er tre andre punkter i Kræftplan IV, som jeg gerne vil behandle sammen. Kliniske retningslinjer, genomisk medicin og beslutningsstøtteværktøjer. Umiddelbart tre meget forskellige områder, men de bør tænkes sammen i en fremtidssikret version. De kliniske retningslinjer er et godt første skridt på vejen til bedre behandling, men der er noget modstridende i en rangordning af de forskellige behandlinger, når nu patienternes ønsker, præferencer og livssituationer er så forskellige. I fremtiden bliver retningslinjer nødt til i højere grad at klarlægge fordele og ulemper på en måde, så onkologen rustes til at bringe alle relevante aspekter – incl. genomisk viden – ind i patientsamtalen. Enhver beslutning skal tages på patientens banehalvdel med indspark fra os ud fra vores viden og kendskab til de behov, der plejer at opstå. Her kan fælles beslutningstagning, evt. med beslutningsstøtteværktøjer, være en hjælp – men der er et kæmpe udviklingsarbejde først.

Krydsflader under og efter behandling

Onkologien er den ikke-kirurgiske behandling af kræft. Dvs. vi skal være eksperter på alt andet end det operative. Det er ganske omfattende, men igen skal det anskues fra patientens synspunkt: Der bør være én læge, der kan overskue alle aspekter, og som på rette vis kan hjælpe til det bedste forløb. Det duer ikke, at patienten skal shoppe rundt. Ingen andre har den samme bredde og specialviden om kræft, som onkologen har, og derfor skal vi have løftet opgaven med den patientansvarlige læge. Om 3 år skal 90% af alle patienter opleve at have en patientansvarlig læge. Det åbner for de bedste af alle løsninger: De lokale.

Lokale løsninger bliver der også brug for andre steder. Det daglige multi-disciplinære samarbejde falder os naturligt på sygehuset, men der er en uløst udfordring med forbindelsen til det nære sundhedsvæsen i kommuner og almen praksis. Der er virkelig plads til spændende projekter, som grundlag for en styrket sammenhæng for kræftpatienten.