

Intervju med professor Bjørn-Tore Gjertsen

Professor Bjørn-Tore Gjertsen, MD PhD, har studerat Mendus ledande produkt vididencel vid akut myeloisk leukemi (AML) som en del av ADVANCE II-studien. Professor Gjertsen kommer även att vara huvudprövare för den första studien med vididencel i kronisk myeloisk leukemi (KML).

Professor Gjertsen, kan du beskriva din forskningsbakgrund?

BTG: Som professor i hematologi vid Universitetet i Bergen och överläkare i hematologi vid Haukeland universitetssjukhus i Bergen, Norge, är mitt övergripande intresse att kombinera behandling av myeloiska maligniteter med forskning om de molekylära mekanismerna bakom sjukdomen. Vid enheten för kliniska fas I-studier vid Haukeland universitetssjukhus fokuserar vi på kliniska studier inom KML och AML, i kombination med biomarkörprogram, sjukdomsprofilering och utvärdering av behandlingssvar. Det här angreppssättet gör det möjligt för oss att undersöka nya potentiella behandlingar och få en djupare förståelse för deras effekt redan i tidiga utvecklingsfaser. Samarbete är en viktig del av innovation och vi har etablerat flera organisationer för att underlätta utbytet av information och expertis, bland annat Centre for Cancer Biomarkers (CCBIO). Jag är för närvarande chef för K.G. Jebsen Centre of Myeloid Blood Cancer, som samlar grundforskare, translationella forskare och kliniska forskare med målet att utveckla nya koncept för framtida kliniska prövningar. Jag är även en av grundarna och ordförande för Norwegian AML Group och Nordic AML Group, samt medlem i Nordic CML Study Group. Internationellt samarbete är också viktigt, vilket illustreras av vårt långvariga samarbete med den nederländska HOVON-gruppen i kliniska studier i sen fas inom AML. Vi inkluderade våra första patienter i en HOVON-studie 2009, och som en del av Nordic AML Group deltar vi idag i ett framstående studieprogram genom HOVON:s akademisk-industriella partnerskap.

Vad ser du som de viktigaste framstegen vid behandlingen av AML?

BTG: AML är en mycket aggressiv sjukdom som vid diagnos behandlas med kemoterapi för att undertrycka tumörcellerna till fullständig remission. Tyvärr innebär den



Professor Bjørn Tore Gjertsen

morfologiska bedömningen av benmärgen inte att sjukdomen är borta. Kvarvarande cancerceller innebär en hög risk för återfall, vilket ofta är dödligt. Den enda botande metod som finns för att behandla kvarvarande sjukdom är att konsolidera behandlingen med allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT). Återfall ses hos omkring en fjärdedel av de transplanterade AML-patienterna, vilket gör sjukdomen fortsatt mycket svår att bota. HSCT är också en procedur som är förknippad med allvarliga biverkningar, inklusive transplantationsrelaterad dödlighet och kronisk graft-versus-host-sjukdom, ett allvarligt tillstånd där det nya immunsystemet attackerar patientens vävnader som det ser som "främmande".

Två huvudsakliga utvecklingssteg har förändrat behand-

lingslandskapet för AML de senaste åren. För det första lär vi oss att bättre hantera riskerna i samband med HSCT, vilket gör proceduren mer tillgänglig för patienterna. För det andra hittar vi allt fler molekyler som riktar sig mot specifika mutationer associerade med AML, vilket gör det möjligt för oss att definiera mer optimala förstahandsbehandlingar. Detta gäller särskilt venetoklas, ett mycket effektivt läkemedel som i kombination med ett annat läkemedel, azacitidin, nu används allt oftare som ett alternativ till högintensiv kemoterapi i förstahandsbehandlingen av AML. Däremot vet vi ännu inte om dessa målriktade behandlingar kan bota patienter utan efterföljande HSCT som konsolideringsterapi.

Vad är dina erfarenheter av vididencel vid AML?

BTG: Vårt center deltog i ADVANCE II-studien där vi behandlade AML-patienter som befann sig i fullständig remission efter kemoterapi men som hade mätbar kvarvarande sjukdom (MRD) – en grupp med hög risk för återfall. Vididencel administrerades som sex intradermala injektioner, en relativt enkel administreringsform för blodcancerpatienter som redan är vana vid regelbunden provtagning av blod och benmärg. Intressant nog såg vi tecken på potentiell effekt redan tidigt i studien, då flera patienter uppvisade en tydlig minskning av sina MRD-nivåer efter behandling med vididencel. Det blev än mer intressant när vi kunde se att patienter som svarade tidigt på behandlingen, baserat på sjukdomsövervakning och immunologiska analyser, hade en god chans till långvarig sjukdomsfri överlevnad. Detta gör vididencel till en mycket intressant kandidat att utvärdera vidare som en ny post-remissionsbehandling vid AML.

Hur passar KML in i detta sammanhang?

BTG: Till skillnad från AML kan KML hållas under kontroll under lång tid med dagens tillgängliga behandlingar med tyrosinkinashämmare (TKI). Eftersom dessa behandlingar är effektiva och överlevnaden för KML-patienter nästan är samma som hos den allmänna befolkningen, har fokus skiftat från akut sjukdomskontroll till livskvalitet. Den största utmaningen för KML-patienter idag är bördan av livslång medicinering och biverkningarna kopplade till TKI-behand-

ling. Tyvärr drabbas många patienter av en försämring av sjukdomen när behandlingen avbryts och måste återgå till sin tidigare eller en ny TKI-behandling. Andelen patienter som lyckas uppnå behandlingsfri remission (TFR) är låg med endast omkring en av fem som kan avsluta sin TKI-behandling framgångsrikt. Utsikterna kan dock förbättras om immunsystemet kan kontrollera kvarvarande sjukdom. Immunterapi har därför alltså varit särskilt intressant vid behandling av KML.

Nuvarande tillgängliga immunterapi inkluderar interferon-alfa och HSCT. Den kliniska nyttan av att kombinera TKI med interferon-alfa är dock tyvärr fortfarande oklar, och HSCT är en mycket krävande behandling som är en sista utväg för patienter med tydlig TKI-resistens och aggressiv blastkris. Vididencel kan därför utgöra ett alternativ, baserat på de varaktiga kliniska remissioner som observerats vid AML i kombination med en stark säkerhetsprofil. Vi planerar först att studera effekten av vididencel hos patienter med stabila, ihållande sjukdomsnivåer, i syfte att fastställa säkerheten och de första tecknen på effekt. I ett nästa steg kommer vi att utforska användningen av vididencel mer ingående så att fler patienter kan avsluta sin TKI-behandling på ett säkert och framgångsrikt sätt.

Vad är det slutgiltiga målet vid behandling av myeloid blodcancer?

BTG: I slutändan strävar vi efter att effektivt kontrollera sjukdomen till en punkt där patienterna kan anses vara botade, utan behov av ytterligare behandling. Hittills har detta varit mycket svårt när det gäller myeloid blodcancer. Vi lägger mycket kraft på att bättre förstå hur vi kan förutsäga responsen på tillgängliga behandlingar, för att snabbt och effektivt kunna anpassa behandlingarna och uppnå bättre resultat för patienterna. Det skulle vara mycket givande om behandlingarna blev så framgångsrika att patienterna kunde gå långa perioder utan behandling och leva ett hälsosamt liv utan överhängande risk för återfall. Även om mycket forskning återstår har immunterapi potential att möjliggöra just detta.