

Onkologi i sverige

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

Ny modell för testning för
PROSTATACANCER

NYHETER INOM
melanomforskning

Allt fler kvinnor lever
LÄNGE ÄVEN MED
spridd bröstcancer

HEMATOLOGY

Precisionsläkemedel och
nya kombinationer på **ASH**

8 dagars Nivestim-behandling till samma pris som för 7 dagar!^{1*}

Ca. 8 dagars behandling med dagligt G-CSF är en vanlig rekommendation vid flera kemoterapier för att skydda patienten mot febril neutropeni.^{2,3,4,5,6}

Min kopp.
Mitt hem.
Mitt liv.

NivestimTM

(filgrastim)

Ny förpackning!

En förpackning per kemoterapi-behandling!

nivestimTM
filgrastim

Nivestim (filgrastim)

Läkemedelsform: Injektions- eller infusionsvätska, lösning.

Indikationer: För att reducera durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos patienter som behandlats med etablerad cytotoxisk kemoterapi för malignitet (gäller ej vid kronisk myeloid leukemi och myelodysplastiska syndrom) och för att reducera durationen av neutropeni hos patienter som genomgår myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation och som bedöms utsättas för ökad

risk av förlängd svår neutropeni. Säkerheten och effekten av filgrastim är densamma för vuxna och barn som får cytotoxisk kemoterapi. För mobilisering av perifer stamceller (PBPC). För att öka antalet neutrofiler och för att minska incidensen och durationen av infektionsrelaterade händelser hos patienter med svår kongenital, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med ett absolut antal neutrofila granulocyter (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$ och som tidigare haft svåra eller återkommande infektioner. Vid behandling av persisterande neutropeni (ANC färre än, eller lika med $1,0 \times 10^9/l$) hos patienter med avancerad HIV-infektion för att reducera risken för bakteriella infektioner då annan behandling av neutropeni är olämplig. ATC-kod L03AA02.

Injektions-/infusionsvätska/lösning.

Förpackningar: Förfylld spruta 12 ME/0,2 ml, 30 ME/0,5 ml och 48 ME/0,5 ml, 5 st och 8 st blister.

R_x, F. Texten är baserad på produktresumé: juli 2015.

För ytterligare information om bl.a. effekt och säkerhet, förpackningar och pris, se produktresumé på www.fass.se respektive www.tlv.se

Innehavare av godkännande för försäljning: Hospira UK Limited, Horizon, Honey Lane, Hurley, Maidenhead, SL6 6RJ, Storbritannien.

Svensk representant: Hospira Nordic AB, now a Pfizer company, Box 34166, Rålambsvägen 17, 100 26 Stockholm, Tel: 08-672 85 00.

Referenser: 1) www.tlv.se *Beräknat utifrån styckpris 5-pack vs 8-pack. 2) [\[www.medicin.se\]\(http://www.medicin.se\), \[www.swebcg.se\]\(http://www.swebcg.se\) \(National guidelines for Breast cancer treatment, Nov 2014.\)](http://www.internet-</p></div><div data-bbox=)

3) www.cancercentrum.se/norr/.

4) www.cancercentrum.se/uppsalaorebro

5) www.cancercentrum.se/vast/.

6) www.skane.se/webbplatser/regionalt-cancercentrum/.

Rapportering av misstänkta biverkningar:

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta- riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning.

Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. www.lakemedelsverket.se.


Hospira
Biologics



Nytt år och senaste nytt inom melanom-, pankreascancer och prostatascreening

Ett nytt år har rullat igång och mycket händer på många fronter. I skrivande stund får jag in information om RCCs förslag om att sex komplicerade cancerbehandlingar ska koncentreras till färre sjukhus än idag. Vi får säkert anledning att återkomma om nivåstrukturer framöver.

Vi försöker som alltid att vara aktuella och i detta nummer tror jag att vi sätter nytt rekord i kongressreferat. Ni som läst mina rader på den här sidan genom åren minns kanske att jag uppmuntrat er till att kontakta oss om ni åker på kongress och kan tänka er att skriva. Jag envisas vidare och vill gärna att ni fortsätter att höra av er.

Vi bjuder på fylliga referat från det 57e American Society of Hematology som hölls i december, en genomgång av läget inom pankreascancer från World Pancreatic Day och inom melanområdet har mycket hänt de senaste fyra – fem åren, läs om nyheterna som presenterades på Society of Melanoma Research.

I detta nummer hittar ni även artiklar om ovarialcancer och Stockholm 3-studien där man testat en ny metod för screening av prostatacancer, som visar att det går att minska antalet biopsier med en tredjedel. Och lite till.

Om du vill kan du även få tidningen som en blädderbar version direkt i din dator eller läsplatta. Mejla på: ois@pharma-industry.se så ser vi till att den kommer framöver.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
chefredaktör

redaktionsråd



Hans Häggglund
Överläkare, Docent
Verksamhetschef Blod-
och tumörsjukdomar
Akademiska sjukhuset
Uppsala



Arne Östman
Professor
Cancer Centrum Karolinska
Inst. för onkologi-patologi
Karolinska Institutet



Elisabet Lidbrink
Överläkare
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset



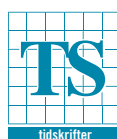
Michael Bergqvist
Adjungerad Professor
Överläkare vid
sektionen för onkologi
Gävle lasarett



Ola Bratt
Docent
Lunds universitet
Consultant Urological Surgeon
Cambridge University
Hospital, UK

Ansvarig utgivare: Patrik Gustavsson
Vd: Niclas Ahlberg
Grafisk form: Nina Roegind
Redigering: Eva Brenckert
Tryck/Repro: Trydells Tryckeri, Laholm
Papper inlaga: Artic Silk 115 g
Papper omslag: Artic Silk 200 g.
Annonspolicy: Förutom begärda placeringar
placeras annonserna slumpvis.
Adress: Tyra Lundgrens väg 6,
134 40 Gustavsberg,
Telefon 08-570 10 520
e-mail: ois@pharma-industry.se
Hemsida: www.onkologiisverige.se

Onkologi i Sverige kommer ut med sex nummer per år och publiceras av det oberoende förlaget Pharma Industry Publishing AB. Vi har ingen koppling till något annat företag eller organisation inom vare sig privat näringsliv eller offentlig sektor. Citera oss gärna, men ange källan – Onkologi i Sverige. Innehållet i artiklarna överensstämmer inte nödvändigtvis med redaktionens åsikter. ISSN1653-1582© Pharma Industry Publishing AB 2005

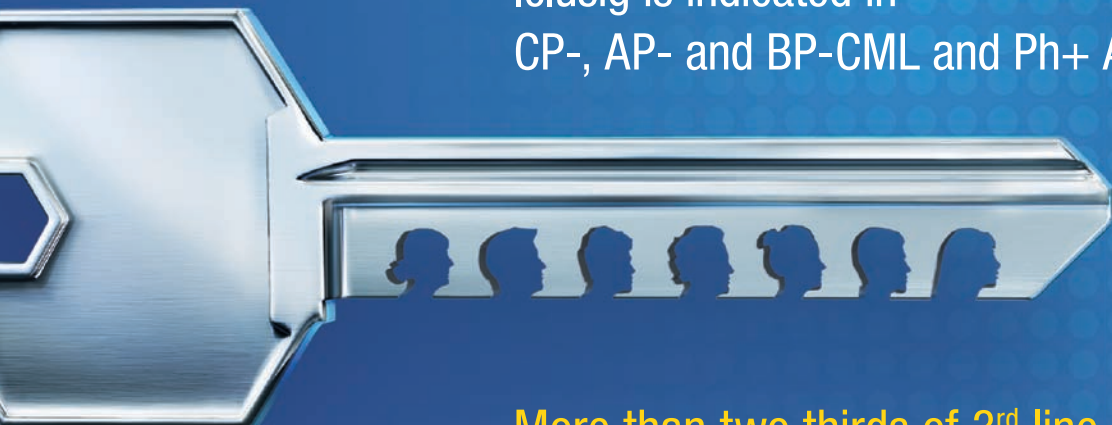


Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 9200 exemplar



Iclusig[®] ▼ (ponatinib)

Iclusig is indicated in
CP-, AP- and BP-CML and Ph+ ALL*



More than two thirds of 3rd line patients with
CP-CML achieved MCyR with Iclusig^{1,2}

- 75 % MCyR after 1 prior TKI¹
- 67 % MCyR after 2 prior TKIs¹
- 45 % MCyR after 3 prior TKIs¹

- Once daily
- Can be taken
with or
without food¹

- * **Iclusig** is a tyrosine kinase inhibitor (TKI) indicated in adult patients with¹
- chronic phase, accelerated phase, or blast phase chronic myeloid leukaemia (CML)
 - who are resistant to dasatinib or nilotinib;
 - who are intolerant to dasatinib or nilotinib and for whom subsequent treatment with imatinib is not clinically appropriate;
 - or who have the T315I mutation
- Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia (Ph+ ALL)
 - who are resistant to dasatinib;
 - who are intolerant to dasatinib and for whom subsequent treatment with imatinib is not clinically appropriate;
 - or who have the T315I mutation


ICLUSIG[®]
(ponatinib)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

www.iclusig.se

References: 1. Iclusig (ponatinib). Latest Summary of Product Characteristics (November 2015). 2. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med 2013;369:1783-96.

ARIAD Pharmaceuticals (Nordic) AB. All rights reserved. Date of preparation: Januar 2016; SE/ICLG/16/0001

Iclusig (ponatinib) 15 mg, 30 mg och 45 mg filmdragerade tabletter. Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Rx. F. ATC-kod: L01XE24. Indicerat för vuxna patienter med kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas, accelererad fas eller blastkris som är resistent mot dasatinib eller nilotinib; som är intoleranta mot dasatinib eller nilotinib och för vilka påföljande behandling med imatinib inte är kliniskt lämplig; eller som har T315I-mutation; samt för vuxna patienter med Philadelphia-kromosompositiv akut lymfatisk leukemi (Ph+ ALL) som är resistent mot dasatinib; som är intoleranta mot dasatinib och för vilka påföljande behandling med imatinib inte är kliniskt lämplig; eller som har T315I-

mutation. Varning & försiktighet: Ska sättas in av läkare med erfarenhet av diagnosticering och behandling av patienter med leukemi. Innan behandling med ponatinib inleds ska patientens kardiovaskulära status bedömas, inklusive sjukdomshistoria och kroppsundersökning, och kardiovaskulära riskfaktorer ska hanteras aktivt. Kardiovaskulär status ska även fortsättningsvis övervakas och medicinsk och stödjande behandling för sjukdomstillstånd med en kardiovaskulär risk ska optimeras under behandling med ponatinib. Komplet blodstatus, kardiovaskulär status, leverfunktion och serumlipas bör kontrolleras och hanteras enligt SPC. Associeras med svår myelosuppression,

kardiovaskulära biverkningar, pankreatit och levertoxicitet. Patienter med myokardinfarkt, tidigare revaskularisering eller stroke i anamnesen bör inte behandlas med ponatinib. Överväg att avbryta behandlingen om ett fullständigt hematologiskt svar inte har uppnåtts efter 3 månader. Försiktighet rekommenderas vid bilkörning och användning av maskiner. ARIAD Pharma Ltd, Riverbridge House, Guildford Road, Leatherhead, Surrey KT22 9AD, Storbritannien. Produktresumén uppdaterad 2015-11-27. Besök www.fass.se för ytterligare information.

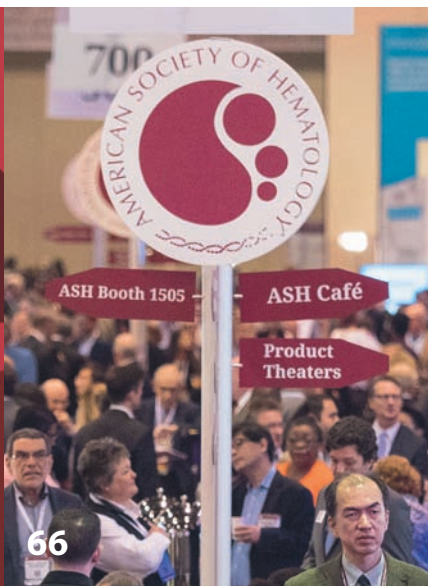
46



14



66



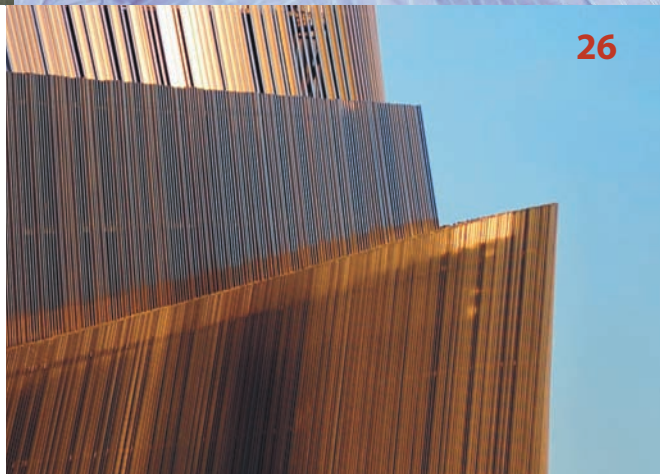
22



40



26



Bröstcancer

Allt fler kvinnor lever länge även med spridd bröstcancer 14
Anders Nystrand

Framgångsrik målstyrd behandling har ändrat naturalförloppet för HER 2-positiv bröstcancer 26
Fredrik Hed

Klinisk prövning

Cancerpatienter i kliniska prövningar 22
Tove Godskesen

Prostatacancer

Ny modell för testning för prostatacancer 40
Jan Adolfsson och Henrik Grönberg

Ovarialcancer

Många perspektiv på Sveriges första SOTA 46
Fredrik Hultgren

Melanom

Nyheter inom melanom-forskning 50
Johan Hansson

Pankreascancer

Pankreascancer - idag och imorgon 56
Daniel Ansari och Roland Andersson

Hematologi

Precisionsläkemedel och nya kombinationer på ASH 66
Anders Nystrand

Redaktörens rader

3

Redaktionsråd

4

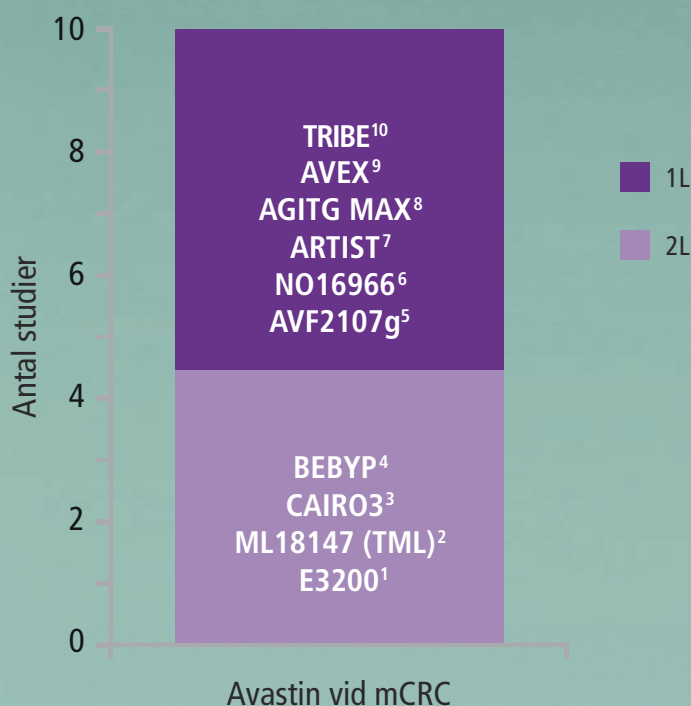
Notiser

8



Avastin har väldokumenterad effekt vid spridd kolorektalcancer, mCRC

10 positiva fas III studier påvisar den kliniska nyttan med Avastin vid mCRC.^{1-10*}



Avastin i kombination med kemoterapi förlänger överlevnaden vid spridd kolorektalcancer.^{2,5}

Referenser:

1. Giantonio et al. JCO 2007; 2. Bennouna et al. Lancet Oncol 2013; 3. Simkens et al. The Lancet 2015; 4. Masi et al. Ann Oncol 2015; 5. Hurwitz et al. NEJM 2004; 6. Saltz et al. JCO 2008; 7. Guan et al. Chin J Cancer 2011; 8. Tebutt et al. JCO 2010; 9. Cunningham D. et al. AVEX Lancet Oncol. 2013; 11:1077-1085; 10. Cremolini et al. Lancet Oncol 2015

* Referens 2,5,10: primär end point Overall Survival (OS). Referens 1,3,4,6-9: primär end point Progression Free Survival (PFS)

Avastin® (bevacizumab)

Indikationer: Som första linjens behandling av patienter med metastaserad: Kolorektalcancer – Avastin i kombination med fluoropyrimidin-baserad kemoterapi. Bröstcancer – Avastin i kombination med paklitaxel eller capecitabin. Njurcellscancer – Avastin i kombination med interferon alfa-2a. Icke-småcellig Lungcancer – Avastin i tillägg till platinabaserad kemoterapi, undantaget histologi som domineras av skivepitelcancer. Ovarialcancer – Avastin i kombination med karboplatin och paklitaxel är indicerat vid front line-behandling av ovarialcancer. Avastin i kombination med karboplatin och gemcitabin är indicerat vid första återfall av platinumkänslig ovarialcancer. Avastin i kombination med paklitaxel, topotekan eller pegylerat liposomalt doxorubicin är indicerat vid platinumresistent ovarialcancer. Cervixcancer – Avastin i kombination med paklitaxel och cisplatin, eller alternativt med paklitaxel och topotekan hos patienter som inte kan få platinumbaserad behandling, är indicerat för behandling av vuxna patienter med kvarvarande, recidiverande eller metastaserad cervixcancer. **Dosering:** 5, 7.5, 10 eller 15 mg/kg i.v. var 2-3:e vecka beroende på indikation. **Beredningsform och förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml, 4 ml och 16 ml. **Varningar och försiktighet:** GI-perforation, fistlar, sårbläckning, hypertension, proteinuri, tromboemboli, neutropeni, hjärtsufficiens, blödning. **Kontraindikationer:** Graviditet. **För mer information:** www.fass.se, Roche AB, www.roche.se, tel 08-726 12 00. Produktresumé uppdaterad 23 juli 2015. (L01XC07, Rx, EF). SE.AVA.1511.01



AVASTIN®
bevacizumab



Foto: Andrea Björnell

Årets cancerforskare utsedd på Nej till cancer-galan

Under den känsloladdade galan delade Cancerfonden ut den nya utmärkelsen "Årets cancerforskare" till professor Thomas Helleday, forskare vid Karolinska Institutet.

Utmärkelsen "Årets cancerforskare" är inrättad för att hylla alla de forskare som för en envis kamp mot cancer i labbet, vid datorn eller i sjukvården. Utmärkelsen kommer att delas ut årligen och mottagaren utses av Cancerfondens forskningsnämnd.

– Det känns fantastiskt att instifta en utmärkelse för att lyfta fram cancerforskarnas envisa kamp mot cancer, säger Klas Kärre, ordförande för Cancerfondens forskningsnämnd.

Thomas Helleday får 6,75 miljoner kronor från Cancerfonden till sin forskning de kommande tre åren. Under galan tilldelades han även en vandringsstatyett, formgiven av den erkända arkitekttrion Claesson, Koivisto, Rune. Trion formgav det rosa bandet 2015.

Forskningsnämndens motivering:

"Thomas Helleday är en cancerforskare av internationell toppklass. Hans studier syftar till att ta fram ny medicinsk behandling mot cancer, och omfattar hela vägen från grundforskning till patientstudier. Thomas Helledays forskargrupp har identifierat nya tänkbara läkemedel som bygger på idén att cancerceller har särskilda behov när det gäller reparation av DNA, arvsmassan. Sådana mediciner skulle kunna skilja mellan cancerceller och friska celler på ett bättre sätt än cytostatika som används idag. Helledays nyskapande forskningsprogram, gedigna meritering och imponerande vetenskapliga publikationer har av Cancerfondens forskningsnämnd belönats med Cancerfondens genom tiderna största forskningsbidrag."

Källa: Cancerfonden.

Fusionsteknik ger mer träffsäker diagnos vid prostatacancer

Tack vare ny, mer träffsäker bilddiagnostik som kombinerar ultraljud och magnetkamera kan svåråtkomliga former av prostatacancer diagnostiseras effektivt. Som första sjukhus i Skandinavien använder Akademiska sedan ett år den nya fusionsmetoden i bred skala. Drygt 80 män har undersökts hittills och under 2016 kommer fler att omfattas.

– Den nya, kombinerade tekniken är mer träffsäker och gör att vi kan hitta potentiellt allvarlig prostatacancer som behöver behandlas. Åtta av tio män som undersökts har visat sig ha aggressiva tumörer som måste åtgärdas. Samtidigt slipper män med harmlös lågriskcancer genomgå lika många biopsier som tidigare vilket minskar infektionsrisken och innebär att färre behandlas i onödan, säger Sam Ladgevardi, överläkare på Akademiska sjukhusets urologklinik. Ladgevardi har introducerat den nya tekniken i samarbete med sin kollega Michael Häggman och röntgenenheten.

Målgruppen för den nya diagnosmetoden är män med misstänkt prostatacancer, vars PSA-värde ligger över 2,5 och som tidigare genomgått biopsi utan att man hittat cancer, men där det fortfarande finns en misstanke. Metoden som kallas MR/UL-fusion, innebär att man först tar bilder med magnetkamera (MRT). Vid stark misstanke om tumör i prostata markeras området och patienten undersöks i en ny apparat där MR-bilder kombineras med ultraljud.

– Främsta fördelen för patienten är färre biopsier. Vi tar endast mindre vävnadsprover från den misstänkta delen av prostatakörteln; vanligtvis 3-4 i stället för som tidigare 10-12, säger Sam Ladgevardi.

Källa: Akademiska sjukhuset.

RCC föreslår ytterligare koncentration

Tolv ytterligare åtgärder inom cancervården bör koncentreras till färre ställen i landet. Det föreslår RCC i ett underlag som nu överlämnas till landsting och regioner för beslut och remisshantering. Förslagen omfattar åtgärder som bör nivåstruktureras på såväl nationell som regional nivå.

Efter att ha arbetat fram en handläggnings- och besluts-gång och testat den på botande kirurgi vid peniscancer, lägger nu Regionala cancercentrum i samverkan, fram förslag om ytterligare tolv åtgärder för nationell och regional nivåstrukturerings.

– Nationell och regional nivåstrukturerings hänger nära samman. Därför lägger vi förslag på båda nivåer samtidigt, säger Gunilla Gunnarsson, cancersamordnare vid SKL och ordförande i RCC i samverkan. Det finns många sjukhus som gör få åtgärder per år. Ta till exempel äggstockscancer, där totalt 40 sjukhus utför operationer, varav 27 har opererat endast 1-10 patienter per år. Det måste vi ändra på. Därför är vi angelägna om att sällan förekommande åtgärder i första hand koncentreras till ett sjukhus i varje region.

Källa: RCC i Samverkan

Magkänsla: Novartis inom NET

Den första godkända
somatostatinanalogen
med tumörkontroll.¹



Signifikant förlängd
PFS vid behandling
av avancerad NET
i pankreas.²



Referenser: 1. FASS.se – Sandostatin LAR. 2. FASS.se – Afinitor.

Sandostatin LAR (oktreotid, Rx, F). **Indikation:** Behandling av patienter med avancerad neuroendokrin tumör utgående från midgut eller med okänd primär lokalisering där tumör av icke midgut typ har utesluts. Behandling av patienter med symptom associerade med funktionella gastroenteropankreatiska endokrina tumörer, t.ex. karcinoidtumörer med samtidigt karcinoidsyndrom. Behandling av patienter med akromegali när kirurgisk behandling är olämplig eller ineffektiv, samt under interimsperioden till dess strålbehandling fått full effekt. Behandling av TSH-utsöndrande hypofysadenom, när utsöndring inte har normaliserats efter kirurgi och/eller strålbehandling, hos patienter för vilka kirurgi är olämplig, hos patienter som strålas, till dess att strålbehandlingen fått effekt. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne. **Dosering:** Får endast ges som djup intragluteal injektion. Vid upprepade injektioner alterneras mellan höger och vänster sida. Initialdos 20 mg med 4 veckors intervall i 3 mån. För patienter som inte tidigare behandlats med Sandostatin LAR rekommenderas en kort testperiod med subkutant Sandostatin för att säkerställa att patienten tolererar oktreotid. Dosen justeras därefter beroende på serumkoncentration av tillväxthormon, IGF-I och kliniska symtom. Om symptom vid akromegali inte är adekvat kontrollerade efter 3 månader med en dos på 30 mg, kan dosen ökas till 40 mg var fjärde vecka. För tumörkontroll vid NET rekommenderas 30 mg var fjärde vecka. **Varningar och försiktighet:** Oktreotid kan bland annat påverka leverfunktion, glukosmetabolism, hjärta-kärl, gallblåsan, fertilitet. För fullständig information se kapitel 4.4 i produktresumé. **Förpackning:** Pulver (10, 20 och 30 mg) och vätska till injektionsvätska, suspension. För pris, se www.fass.se. Produktresumén uppdaterad 2015-02-12. ATC-kod H01CB02. För fullständig information se www.fass.se.

Afinitor (everolimus). **Beredning:** Tablett 2,5 mg, 5 mg och 10 mg. **Aktiv substans:** Everolimus. R F ATC kod: L01XE10. **Indikationer:** *Hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer.* Afinitor är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv och HER2/neu-negativ avancerad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor utan symtomatisk visceral sjukdom i kombination med exemestan i samband med recidiv eller sjukdomsprogress efter tidigare behandling med en icke-steroid aromatshämmare. *Neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas.* Afinitor är indicerat för behandling av inoperabel eller metastaserande, väl eller måttligt differentierade, neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas hos vuxna med progredierad sjukdom. *Njurcellscancer.* Afinitor är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer, där sjukdomen har progredierat under eller efter behandling med VEGF-hämmare. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot rapamycinderivat. **Graviditet:** Everolimus rekommenderas inte under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel. **Varningar och försiktighet:** Afinitor har immunosuppressiva egenskaper. Dosjustering bör ske vid nedsatt leverfunktion. För ytterligare information se www.fass.se. Afinitor ska ej ges vid samtidig behandling med levande vaccin. Hos patienter med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör Afinitor undvikas. Försiktighet bör iakttas före och efter kirurgiskt ingrepp pga. försämrad sårhäkning. Njurfunktionen bör kontrolleras, särskilt hos patienter med andra riskfaktorer. För fullständig produktinformation och aktuellt pris se www.fass.se. Senaste översyn av produktresumé 2015-02-26.



BARNCANCER FONDEN

85 barncancerforskare delar på 85 miljoner

Barncancerfonden ökar sina höstanslag med tolv miljoner jämfört med förra året. 85 forskare får sammanlagt 85 miljoner till 90 olika projekt inom barncancerområdet. 13 olika lärosäten från norr till söder samt ett i Danmark, finns representerade med Karolinska Institutet i toppen.

Stora satsningar görs på forskning om nya diagnosmetoder och behandlingar för leukemi, hjärntumörer och cancer i nervsystemet. Men Barncancerfonden finansierar även vårdforskning om hur barn som överlever cancer påverkas av sin behandling, så kallade seneffekter och hur till exempel föreställande lek kan öka barnens välbefinnande under sjukdomstiden.

169 forskare har tillsammans skickat in 177 ansökningar om medel i årets höstutlysning. Av dessa får 85 forskare över hela landet dela på totalt 85 miljoner. Vid Karolinska Institutet, som är ett viktigt centrum för forskning om barncancer, får 34 forskare ta del av drygt 30 miljoner kronor i anslag. Stark tvåa är Lunds Universitet med 21 projekt och 19 miljoner kronor.

Källa: Barncancerfonden.

Gazyvaro gör patienter med KLL behandlingsfria i närmare fyra år

Patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som behandlats med det målinriktade läkemedlet Gazyvaro i kombination med klorambucil under sex månader kan förbli symtomfria och klara sig utan ny behandling i närmare fyra år. Detta visar resultaten från en stor fas III-studie (CLL11), som presenterades på ASH-kongressen i Orlando, Florida. Under kongressen presenterades även de första resultaten från en annan stor studie (GREEN), med svensk medverkan, där effekt- och säkerhetsdata ger ny värdefull information om olika behandlingsmöjligheter med Gazyvaro vid KLL. Antikroppen Gazyvaro (obinutuzumab) är ett målinriktat läkemedel som sedan juli 2014 är godkänt inom EU för behandling av patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Behandling med Gazyvaro, i kombination med ett cytostatikum, klorambucil, har visat sig ge en förlängd överlevnad och en signifikant minskad risk för sjukdomsåterfall, jämfört med klorambucil som enda behandling. Behandling med Gazyvaro och klorambucil har även visat sig vara signifikant bättre än kombinationen av antikroppen MabThera (rituximab) och klorambucil.

Källa: Roche

Allt fler patienter utreds enligt SVP

Från augusti till mitten av december har minst 1014 patienter i Sverige genomgått ett standardiserat vårdförlopp. Av dessa har 544 patienter utretts för misstanke om cancer i urinblåsa eller urinvägar. Det visar färsk statistik som är byggd på en ny modell för nationell uppföljning av standardiserade vårdförlopp. Alla landsting har börjat utreda patienter inom de fem första diagnoserna med standardiserat vårdförlopp. De flesta landsting har även börjat rapportera patienter till den nationella databasen vid Sveriges Kommuner och Landsting. 15 av 21 landsting påbörjat rapportering av patienter som fram till november genomgått ett standardiserat vårdförlopp. Misstanke om cancer i urinvägarna är den vanligaste orsaken, därefter misstanke om cancer i prostata med 204 patienter och huvud- och halscancer med 145 patienter.

–Det här är första gången som vi på nationell nivå följer hela vårdprocesser "online". Alla landsting mäter på samma sätt för alla patienter, vilket gör att informationen blir jämförbar oavsett var den fångats. De "märker" de olika mätpunkterna med så kallade KVÅ-koder och kan därigenom följa patientens väg, trots att förloppen ofta passerar flera organisationsgränser. Det har vi inte lyckats med förut, säger Harald Grönqvist, samordnare för SKL:s arbete med tillgänglighetsfrågor. Statistiken omfattar antalet registrerade och rapporterade patienter från och med augusti till dagens datum. Redovisning sker på såväl nationell som regional och landstingsnivå.

Källa: RCC i Samverkan.

Blincyto fortsätter att övertyga vid ALL

Blincyto (blinatumomab) är en bispecifik antikropp för behandling av patienter med Philadelphia-kromosomnegativ B-prekursor ALL (B-ALL), som fått återfall i sin sjukdom eller inte svarar på cellgiftsbehandling. Vid ASH-kongressen presenterades hoppigivande data från tre fas II-studier som bekräftar Blincytos effekt och säkerhet vid akut lymfatisk leukemi, ALL. Den så kallade BLAST-studien syftar till att utvärdera effekt och säkerhet av Blincyto som monoterapi för patienter med B-prekursor ALL med MRD, minimal kvarvarande sjukdom. Även om MRD innebär att andelen leukemiceller är mycket låg är kvarvarande sjukdom förknippat med förhöjd risk för återfall och sämre total överlevnad. Nya data från BLAST visade att 80 procent av patienter med kvarvarande sjukdom uppnådde komplett MRD-respons redan under första behandlingscykeln med Blincyto. Hos dessa patienter är såväl tiden med tillfredsställande behandlingssvar som den totala överlevnaden förbättrad jämfört med dem som fortfarande uppvisade MRD. Även tiden utan återfall var längre hos patienter som uppnått komplett MRD-respons, 18,9 månader i median.

Källa: Amgen.

Pamorelin är den mest använda GnRH-analogen vid val av administrering var 6:e månad*



Pamorelin finns som:

1 månad	3,75mg
3 månader	11,25mg
6 månader	22,5mg

*IMS jan 2015

Pamorelin (triptorelin) 3,75, 11,25 och 22,5 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension. **Farmakoterapeutisk grupp:** Gonatropinfrisättande hormonanalog. **ATC-kod:** L02AE04. **Indikation:** Pamorelin 3,75 mg är indicerat för behandling av avancerad prostatacancer, central pubertas praecox, symptomlindring vid endometrios och som behandling under och efter strålbehandling av lokalt avancerad hormonberoende prostatacancer. Pamorelin 11,25 mg och 22,5 mg är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserande hormonberoende prostatacancer och som behandling under och efter strålbehandling av lokalt avancerad hormonberoende prostatacancer. **Dosering:** Rekommenderade doser: För 3,75 mg triptorelin; 1 injektionsflaska en gång i månaden. För 11,25 mg triptorelin; 1 injektionsflaska var tolfte vecka. För 22,5 mg triptorelin; 1 injektionsflaska var sjätte månad (24 veckor). Samtliga beredningar ges som en enskild intramuskulär injektion **Status:** Receptbelagt. **Förpackningsstorlek:** Injektionsflaska: 3,75, 11,25 och 22,5 mg. **Förmån:** Ingår i läkemedelsförmånen. **Innehavare av marknadsföringstillstånd:** Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. Texten är baserad på produktresumé för Pamorelin 3,75, 11,25 och 22,5 mg daterade 2013-10-15, 2013-04-11 respektive 2013-04-11. För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se.

PAM-2015-9

TLV subventionerar Zykadia vid lungcancer

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket har beslutat att subventionera Zykadia (ceritinib) för behandling av ALK+ icke-småcellig lungcancer. Det innebär att de svenska landstingen från och med den 15 december kan erbjuda patienter behandling med ceritinib inom ramen för den statliga läkemedelsförmånen. I Sverige beräknas mellan 100 och 150 lungcancerpatienter ha ALK-positiva tumörer och det är för den här utsatta patientgruppen som ceritinib nu kan bli ett värdefullt behandlingsalternativ. ALK+ icke-småcellig lungcancer (NSCLC) är en typ av cancer som beror på en mutation i ALK-genen. Mutationen leder till onormala signaler som stimulerar cancerceller att dela sig och växa till på ett okontrollerat sätt. ALK+ lungcancer drabbar ofta yngre personer och, till skillnad från andra lungcancerformen, personer som inte röker.

TLV bedömer att kostnaden för ceritinib är motiverad med hänsyn till sjukdomens svårighetsgrad som i det här fallet bedöms som mycket hög och en överenskommelse har träffats mellan Novartis och landstingen, ett så kallat trepartsavtal. Då ALK+ NSCLC är obotligt och leder till för tidig död syftar behandling med ceritinib till att förlänga livet och lindra symtomen hos de drabbade.

Källa: Novartis.

Överlevnaden efter cancer fortsätter öka

Sveriges höga överlevnadssiffror på cancerområdet fortsätter öka. Samtliga tolv cancerindikatorer i årets Öppna jämförelserapport pekar uppåt. Elva av dem rör överlevnad. Störst förbättring syns för 5-årsöverlevnad vid njurcancer och 1-årsöverlevnad vid lungcancer. Årets Öppna jämförelser av resultaten inom hälso- och sjukvård visar bland annat att rikssnittet för relativ femårsöverlevnad vid njurcancer för mätperioden 2009-2013 nu är 70,7 procent. Det har därmed ökat med åtta procentenheter sedan föregående mätperiod (2004-2008). I Jämtland, där värdet är som högst, lever 78,8 procent av njurcancerpatienterna efter fem år.

Utvecklingen för patienter med lungcancer är nästan lika positiv. Rikssnittet för ettårsöverlevnad vid lungcancer närmar sig Socialstyrelsens målvärde på 47 procent och ligger nu på 45,5 procent. Det är en förbättring med sex procentenheter sedan förra mätperioden (2004-2008). Fem landsting når över Socialstyrelsens målvärde, där Västerbotten är bästa landsting med 52,6 procent.

– Det är mycket glädjande att vi ser en så positiv överlevnadsutveckling för två så allvarliga och svårbehandlade cancersjukdomar som njur- och lungcancer. Det visar att vi i Sverige klarar att fortsätta utveckla och stärka de medicinska resultaten i vår internationellt sett mycket goda cancervård. Samtidigt fortsätter vi även att förkorta de för långa väntetiderna, säger Gunilla Gunnarsson, cancersamordnare vid Sveriges Kommuner och Landsting och ordförande i Regionala cancercentrum i samverkan.

Källa: RCC i samverkan.



Överlevnadsdata bekräftar Kadcyas roll

Behandling med det målinriktade läkemedlet Kadcyla hos patienter med spridd HER2-positiv bröstcancer och som tidigare fått Herceptin och cytostatika, visar sig ge signifikant förlängd överlevnad på 6,9 månader jämfört med läkarens standardval av behandling. I över 80 procent av fallen var standardbehandlingen Herceptin i kombination med cytostatika. Medianöverlevnaden för dessa patienter var närmare två år (22,7 månader) jämfört med knappt ett och ett halvt år (15,8 månader) för patienter som fick standardbehandling. För Kadcylagruppen rapporterades även färre biverkningar relaterade till cytostatika. Det visar resultat från den slutliga analysen av överlevnadsdata från fas III-studien TH3RESA som presenterades på bröstcankerkongressen SABCS i San Antonio, USA. Under kongressen presenterades samtidigt en motsvarande analys från den registreringsgrundade fas III-studien EMILIA. Sammantaget bekräftar dessa studier Kadcyas roll som standardbehandling vid spridd HER2-positiv bröstcancer.

Kadcyla (trastuzumab emtansin (T-DM1)) är det första läkemedlet mot HER2-positiv bröstcancer där en antikropp kopplas med ett cytostatikum. Det gör det möjligt för den gemensamma molekylen att direkt styra mot cancercellerna utan att friska kroppsceller i större omfattning påverkas.

Källa: Roche.

Nya data för elotuzumab vid MM

Nya långtidsdata för behandling med elotuzumab vid multipelt myelom visar fortsatt progressionsfri överlevnadsfördel hos patienter med återfall eller uteblivet svar på annan behandling. ELOQUENT-2 studiens förlängda uppföljningsanalys av elotuzumab i kombination med lenalidomid och dexametason (Rd) visade 44 procent relativt förbättrad progressionsfri överlevnad efter tre år. Resultaten överensstämmer med den pivotala två-årsanalysen. Elotuzumab-kombinationen fördröjde tid till nästa behandling med ett år (medianvärde), jämfört med enbart Rd behandling. En förspecifiserad interimsanalys av totalöverlevnad visade en positiv trend som var fördelaktig för elotuzumab-kombinationen jämfört med behandling med enbart Rd (HR 0,77, p= 0,0257).

Källa: Bristol-Myers Squibb.

Nyhet!

Nu kan du ligga steget före redan innan.

Perjeta (pertuzumab) – nu även godkänt som neoadjuvant behandling vid tidig HER2-positiv bröstcancer.

Utöver den största överlevnadsvinst (15,7 månader) som hittills visats för patienter med metastaserad HER2-positiv bröstcancer, har nu Perjeta fått ytterligare en indikation¹⁻³. Resultaten från NeoSphere-studien, som ligger till grund för godkännandet som neoadjuvant (preoperativ) behandling, visar en signifikant förbättring av patologisk komplett respons (pCR)* vid tillägg av Perjeta (45,8 %) vid tidig HER2-positiv bröstcancer, jämfört med behandling med Herceptin och docetaxel (29 %)³.

Socialstyrelsen har därtill gett Perjeta hög prioritet (6) som tillägg vid neoadjuvant behandling i sina riktlinjer⁴. Möjligheterna att förbättra förutsättningarna för dina HER2-positiva patienter är med andra ord större än någonsin. Och det från allra första början.

* I bröstet, ypT0/is



Perjeta® (pertuzumab), L01XC13, 420 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning, Rx, EF. **Farmakoterapeutisk grupp:** Antineoplastiskt medel, monoklonal antikropp. **Indikation:** Metastaserad bröstcancer: Perjeta är indicerat för användning i kombination med trastuzumab och docetaxel hos vuxna patienter med HER2-positiv metastaserad eller lokalt recidiverande icke resektabel bröstcancer som inte tidigare behandlats med anti-HER2-terapi eller kemoterapi för sin metastaserade sjukdom. Neoadjuvant behandling av bröstcancer: Perjeta är indicerat för användning i kombination med trastuzumab och kemoterapi vid neoadjuvant behandling av vuxna patienter med HER2-positiv, lokalt avancerad, inflammatorisk bröstcancer eller bröstcancer i tidigt stadium med hög risk för återfall (se avsnitt 5.1). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot pertuzumab eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** För ingående beskrivning av varningar och försiktigheter se HYPERLINK "<http://www.fass.se>" www.fass.se. **Dosering:** Den rekommenderade initiala laddningsdosen av Perjeta är 840 mg administrerat som en 60-minuters intravenös infusion, därefter följt var tredje vecka av en underhållsdos på 420 mg administrerat under 30 till 60 minuter. **Innehavare av marknadsföringstillstånd:** Roche AB, Liljeholmsstranden 5, 100 74 Stockholm, 08-7261200, www.roche.se. För fullständig produktinformation och pris, se HYPERLINK "<http://www.fass.se>" www.fass.se. **Senaste produktresumén:** September 2015.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning.

Perjeta skall undvikas under graviditet. Det finns begränsad mängd data från användning av Perjeta hos gravida kvinnor och en säker användning av Perjeta under graviditet och amning har inte fastställts. Fastställ graviditetsstatus före behandling inleds med Perjeta. Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandling med Perjeta och till och med 6 månader efter sista Perjetadosen. Patienter vilka blir gravida under pågående Perjetabehandling eller inom 6 månader efter den sista Perjetadosen skall utvärderas noggrant avseende oligohydramnios. Om Perjeta används under graviditet eller om patienten blir gravid under pågående Perjetabehandling eller inom 6 månader efter den sista Perjetadosen, uppmanas hälso- och sjukvårdspersonal att omedelbart rapportera detta till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se och/eller till Roche AB på telefonnummer 08-726 12 00. Ytterligare information kommer att efterfrågas vid graviditet under pågående Perjetabehandling och under spädbarnets första levnadsår. Det kommer att hjälpa Roche att bättre förstå Perjetas säkerhetsprofil och tillhandahålla adekvat information till sjukvårdsmyndigheter, hälso- och sjukvårdspersonal och patienter.

Referenser: 1. Swain SW et al. N Eng J Med 2015;372:724-34. 2. Swain SW et al. Lancet Oncol 2013;14:461-71. 3. Gianni L et al. Lancet Oncol. 2012;13:25-32. 4. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarms-cancervård 2014 – Stöd för styrning och ledning.



Allt fler kvinnor lever länge även med spridd bröstcancer

– Tack vare förbättrad behandling lever allt fler kvinnor med metastaserad bröstcancer allt längre. Ett välfungerande nationellt register även för spridd bröstcancer och en mer centraliserad cancervård skulle bidra till att minska de regionala skillnader som finns i behandlingen av bröstcancer. Det säger Jonas Bergh, professor vid institutionen för onkologi-patologi vid Karolinska institutet och överläkare vid Karolinska universitetssjukhuset i Solna.



"Skillnaderna mellan olika landsting är obegripligt stora när det gäller förskrivningen av vissa nya och effektiva läkemedel mot spridd bröstcancer", säger Jonas Bergh.

Ar 2013 diagnostiserades 9 123 fall av kvinnlig bröstcancer i Sverige. Den åldersstandardiserade inciden- sen har i vårt land mer än fördubblats under de senaste årtiondena, från cirka 80 fall per 100 000 kvinnor år 1970 till 190 fall år 2013. Men samtidigt har dödligheten minskat, vilket anses bero på såväl förbättrad diagnostik som behandling. Den relativa femårsöverlevnaden för kvinnor med bröstcancer är nu i Sverige närmare 90 procent, en av de hög- sta i världen.

Trots dessa framsteg är bröstcancer fortfarande en av de vanligaste dödsorsakerna bland kvinnor i vårt land. År 2012 avled 1 450 kvinnor i bröstcancer, och nästan alla av dessa hade metastaserad sjukdom. Vid diagnostillfället är det mindre än fem procent som har spridd bröstcancer, men varje år drabbas mellan 1 400 och 1 500 kvinnor av återfall och fjärrmetasta- ser. Den relativa femårsöverlevnaden vid bröstcancer som har metastaserat (stadium 4) är för närvarande cirka 20 procent.



"Journalsystemen måste moderniseras och struktureras så att vi får tillförlitliga data även för spridd bröstcancer och därmed lättare kan identifiera de bästa terapialternativen", säger Jonas Bergh.

ÄVEN SPRIDD SJUKDOM KAN GÅ ATT BOTA

Tack vare den förbättrade behandlingen ökar ständigt det antal kvinnor som har eller har haft bröstcancer. År 2012 var det 97 208 kvinnor i Sverige som levde med en bröstcancerdiagnos. Jonas Bergh uppskattar att drygt 15 000 av dessa hade spridd sjukdom.

– Metastaserad bröstcancer har betraktats som i princip obotlig, men det synsättet håller på att ändras, säger Jonas Bergh. Med modern behandling är det inte bara allt fler kvinnor som lever i många år med spridd sjukdom, utan mycket tyder också på att ett antal procent av dessa kan botas helt. Själv har jag några patienter med spridd bröstcancer som har behandlats sedan början av 1990-talet och som nu levtt i 20-25 år utan tecken på återfall. Dessa och många andra fall är starka indikationer på att även metastaserad sjukdom kan gå att bota.

– Behandlingen av spridd bröstcancer blir alltmer individualiserad och anpassad till cancercellernas specifika kännetecken, fortsätter Jonas Bergh. På senare år har vi bland annat lärt oss att det är viktigt att biopsiera även återfall och metastaser, eftersom dessas genuttryck och övriga biologiska egenskaper kan skilja sig från primärtumörens. Detta har blivit ett stort forskningsområde, där viktiga insatser har gjorts av bland annat en forskargrupp här på Karolinska institutet som leds av Linda Lindström, docent i molekylär och genetisk cancerepidemiologi.

STORA FRAMSTEG VID HER2-POSITIV BRÖSTCANCER

De hittills största behandlingsframgångarna har enligt Jonas Bergh uppnåtts vid HER2-positiv bröstcancer.

– Vi vet att om man inte behandlar spridd HER2-positiv bröstcancer så avlider kvinnan inom några få månader. Med enbart cytostatikabehandling är medianöverlevnaden cirka 18 månader. Cytostatikaterapi plus tillägg av den HER2-blockerande antikroppen trastuzumab ökar medianöverlevnaden till cirka 41 månader. Med tillägg av ytterligare en HER2-blockare, pertuzumab, till docetaxel och trastuzumab ökar medianöverlevnaden till drygt 56 månader.

Sedan oktober 2013 rekommenderas i Sverige denna sistnämnda kombination som första linjens behandling vid HER2-positiv metastaserad bröstcancer. Som andra linjens behandling, för patienter som progredierat på trastuzumab och en taxan, rekommenderas sedan maj 2014 det nya kombinationsläkemedlet trastuzumab emtasin, TDM1. För kvinnor som sviktat på flera linjers trastuzumab-baserad behandling kan behandling med de perorala läkemedlen lapatinib och capecitabin övervägas.

ER-POSITIV BRÖSTCANCER

Återfall hos premenopausala kvinnor med ER-positiv bröstcancer behandlas som regel med tamoxifen (alternativt en aromatashämmare) plus LHRH-analog. Första linjens behandling vid återfall hos postmenopausala kvinnor med ER-positiv

Det handlar om tid.



Vargatef® (nintedanib) är en oral trippel angiokinashämmare som i kombination med docetaxel ger en överlevnad på 12,6 månader i andra linjens behandling av adenocarcinom*¹.

Indikation: I kombination med docetaxel för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad, metastaserande eller lokalt recidiverande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med en tumörhistologi av typen adenocarcinom, efter första linjens kemoterapi.

*Jämfört med 10,3 månader för docetaxel i monoterapi.



Referens: 1. Reck M et al. Lancet Oncol 2014;15:143–55.

Vargatef® (nintedanib), 100 mg och 150 mg, mjuka kapslar. Cytotoxiskt medel, Proteinkinashämmare. Rx, F. **Indikation:** Vargatef är indicerat i kombination med docetaxel för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad, metastaserande eller lokalt recidiverande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med en tumörhistologi av typen adenocarcinom, efter första linjens kemoterapi. **Varningar och försiktighet:** Vargatef är kontraindicerat vid jordnötsallergi och sojaprodukter. Diarré, illamående och kräkning var den vanligaste rapporterade gastrointestinala biverkningen, varför noggrann monitorering och behandling är viktigt. Administrering av nintedanib var förenad med en stegring av leverenzymerna (ALAT, ASAT, ALP) eller bilirubin, med en potentiellt högre risk för kvinnliga patienter. Datum för senaste översyn av produktresumén: 2015-03-10. För ytterligare information se www.fass.se. Boehringer Ingelheim Sverige AB 08-721 21 00.



Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.



**Boehringer
Ingelheim**

Boehringer Ingelheim AB, Box 47608, 117 94 Stockholm,
Tel: 08-721 21 00, Fax: 08-710 98 84,
www.boehringer-ingelheim.se

bröstcancer är oftast en aromatashämmare. Endokrin behandling kan ges i flera linjer: tamoxifen, aromatashämmare, fulvestrant och gestagener. Postmenopausala kvinnor som har progredierat på en icke-steroid aromatashämmare kan behandlas med exemestan i kombination med everolimus.

Everolimus är en så kallad mTOR-hämmare, och forskningen om spridd ER-positiv bröstcancer fokuseras bland annat på nya substanser som hämmar den intracellulära signalvägen PI3K/Akt/mTOR.

– Tilläggsbehandling med mTOR-hämmaren everolimus förlänger den sjukdomsfria överlevnaden med ett antal månader, men däremot har man hittills inte kunnat påvisa någon total överlevnadsvinst, kommenterar Jonas Bergh. Vissa patienter tolererar läkemedlet väl, men en del får besvärliga och allvarliga biverkningar, bland annat opportunistiska infektioner och pneumoniter.

– Min bedömning är att mTOR-hämmare vid ER-positiv bröstcancer inte kan bli lika effektiva som HER2-blockare vid HER2-positiv bröstcancer, där behandlingen har medfört stora överlevnadsvinster. Men det pågår försök med nya läkemedel som griper in högre upp i signalkedjan, bland annat blockare av alfa- och beta-subenheter av PI3K. Man vet ännu inte vilka subenheter som det är mest effektivt att blockera, men klart är att signalvägen PI3K är ett mycket intressant angreppsmål.

PD1-HÄMMARE MOT TRIPPELNEGATIV BRÖSTCANCER?

Trippelnegativ bröstcancer är i det primära skedet i allmänhet känslig för cytostatikaterapi, men många kvinnor får återfall. Första linjens behandling vid spridd trippelnegativ bröstcancer är oftast en antracyklin- och taxankombination. Andra cytostatika som används är kapecitabin, vinorelbin, eribulin och gemcitabin tillsammans med paklitaxel. Kvinnor som svarat på flera linjers cytostatikaterapi brukar erbjudas ytterligare linjers behandling.

– Metastaserad trippelnegativ bröstcancer är mycket svårbehandlad, men nu börjar vi se ett visst ljus i tunneln även för denna grupp, säger Jonas Bergh. Mycket tyder på att vissa kvinnor med trippelnegativ bröstcancer har goda förutsättningar att svara bra på en ny typ av immunologisk behandling, så kallade PD1-hämmare.

Senare års forskning har visat att den inflammation som omger tumörer försämrar immunförsvarets förmåga att angripa och oskadliggöra cancercellerna. Med nya läkemedels-substanser försöker man häva dessa immunologiska spärrar. PD1 är en grupp receptorproteiner på ytan av vissa T-celler som gör att den immunologiska attacken mot tumörer försvagas (se även OIS nr 4-15, sid 50-55). Genom att blockera dessa bromsreceptorer med monoklonala antikroppar, PD1-hämmare, aktiveras immuncellernas angrepp mot cancercellerna. PD1-hämmare har hittills gett lovande resultat mot både malignt melanom och småcellig lungcancer.

– Med hjälp av avancerade genetiska analyser kan vi identifiera en undergrupp av kvinnor med trippelnegativ bröstcancer som förväntas ha stor nytta av behandling med sådana immunstimulerande monoklonala antikroppar. Än så länge finns bara begränsade data från terapi med PD1-hämmare mot bröstcancer, men det pågår intressanta fas III-studier, säger Jonas Bergh.

SVART FÖRUTSÄGA LÄMPLIGA KOMBINATIONER

En viktig orsak till de senaste årtiondenas framsteg i behandlingen av bröstcancer är att man har lärt sig att kombinera olika läkemedel och behandlingsmetoder på ett effektivare sätt. Men Jonas Bergh betonar att det är mycket svårt att förutsäga vilka kombinationer som kommer att ge bäst resultat.

– Väldigt lite kan göras på ritbordet, det krävs kliniska studier för att verkligen fastställa vilka kombinationer som är de mest lämpliga och effektiva. Ett exempel är erfarenheterna från behandling av spridd bröstcancer som både är ER-positiv och HER2-positiv. Man skulle kunna tro att endokrin behandling plus HER2-hämmare är den mest rationella kombinationen. Men det har visat sig att cytostatika plus HER2-hämmare är ett betydligt bättre alternativ även vid bröstcancer som är både ER- och HER2-positiv.

– Vi har också lärt oss att HER2-blockad hos kvinnor med spridd HER2-positiv bröstcancer alltid ska behållas även om patienten progredierar under sådan behandling, vilket kan verka ologiskt. Men det har visat sig bättre att i det läget istället ändra cytostatikaregimen. Numera finns även möjlighet att kombinera HER2-hämmare som har lite olika verkningsmekanismer.

– För närvarande har vi tämligen klart för oss hur första, andra och tredje linjens behandlingar bör utformas vid de olika typerna av bröstcancer. Men bortom tredje linjens terapi används en rad mer eller mindre experimentella kombinationsbehandlingar, och här finns stort behov av ytterligare kliniska studier, säger Jonas Bergh.

STORT BEHOV AV UTÖKAT BRÖSTCANCERREGISTER

I det nationella bröstcancerregistret registreras en mängd data om den primära behandlingen av alla kvinnor som diagnostiseras med bröstcancer. Men registreringen är mycket bristfällig när det gäller de kvinnor som drabbas av återfall och metastaser. Det saknas alltså uppgifter om vilka effekter, långtidsresultat och biverkningar som olika läkemedel och terapikombinationer har vid spridd bröstcancer. Viktig kunskap fås från randomiserade läkemedelsprövningar, men i Sverige är det mindre än tio procent av de kvinnor som har spridd bröstcancer som ingår i kliniska studier.

– Våra nuvarande datajournalssystem är inte anpassade för att kunna hantera även de stora mängder data som genereras av flera linjers behandlingar av kvinnor med spridd bröstcancer, säger Jonas Bergh. Det går exempelvis inte att på ett smidigt sätt extrahera data för att få fram statistik om vilka effekter som olika läkemedel har haft hos vissa subgrupper av patienter.

– Journalsystemen måste därför moderniseras och struktureras så att vi får tillförlitliga data även för spridd bröstcancer och därmed lättare kan identifiera de bästa terapialternativen. Det skulle också bidra till att behandlingen av metastaserad bröstcancer blir mer enhetlig över hela landet. Ett sådant kompletterande register måste utformas i samband med de som är verksamma i den kliniska vardagen. Om det ska fungera i praktiken behövs resurstillskott till respektive klinik, exempelvis i form av en specialkunnig sjuksköterska som samordnar verksamheten och tillsammans med läkarna svarar för dataregistreringen.

Hon är fortfarande här.

Avastin förlänger överlevnaden
vid avancerad cervixcancer.

3,9 månader förlängd överlevnad.¹

Kemoterapi + Avastin vs Kemoterapi:

- OS: +3,9 månader (16,8 vs 12,9 p=0,01), HR: 0,74
- PFS: +2,3 månader (8,3 vs 6,0 p<0,001), HR: 0,66
- RR: 45 % vs 34 %, p=0,01

Referenser:

1. Avastin Produktresumé

Avastin® (bevacizumab)

Indikationer: Som första linjens behandling av patienter med metastaserad: Kolorektalcancer – Avastin i kombination med fluoropyrimidin-baserad kemoterapi. Bröstcancer – Avastin i kombination med paklitaxel eller capecitabin. Njurcellscancer – Avastin i kombination med interferon alfa-2a. Lungecancer – Avastin i tillägg till platinabaserad kemoterapi, undantaget histologi som domineras av skivepitelcancer. Ovarialcancer – Avastin i kombination med karboplatin och paklitaxel är indicerat vid front line-behandling av ovarialcancer. Avastin i kombination med karboplatin och gemcitabin är indicerat vid första återfall av platinumkänslig ovarialcancer. Avastin i kombination med paklitaxel, topotekan eller pegylerat liposomalt doxorubicin är indicerat vid platinumresistent ovarialcancer. Cervixcancer – Avastin i kombination med paklitaxel och cisplatin, eller alternativt med paklitaxel och topotekan hos patienter som inte kan få platinumbaserad behandling, är indicerat för behandling av vuxna patienter med kvarvarande, recidiverande eller metastaserad cervixcancer. **Dosering:** 5, 7,5, 10 eller 15 mg/kg i.v. var 2–3:e vecka beroende på indikation. **Beredningsform och förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml, 4 ml och 16 ml. **Varningar och försiktighet:** GI-perforation, fistlar, sårsläkning, hypertension, proteinuri, tromboemboli, neutropeni, hjärtinsufficiens, blödning. **Kontraindikationer:** Graviditet.

För mer information: www.fass.se, Roche AB, www.roche.se, tel 08- 726 12 00. Produktresumé uppdaterad 23 juli 2015. (L01XC07, Rx, EF).

SE.AVA.1509.04



REGIONALA SKILLNADER I DÖDLIGHET

Enligt Socialstyrelsens "Öppna jämförelser 2014, Cancersjukvård" var den relativa femårsöverlevnaden i bröstcancer i vårt land i genomsnitt 87,7 procent under perioden år 2008-2012. Mellan de olika landstingen varierade den relativa femårsöverlevnaden från 85,5 procent till 91,4 procent. Femton år tidigare, år 1993-1997, var den relativa femårsöverlevnaden i hela riket 82 procent och i mitten av 1960-talet endast 65 procent.

Det har alltså skett stora förbättringar genom åren, men fortfarande finns betydande regionala skillnader. Differensen i relativ femårsöverlevnad mellan "det bästa" (91,4 procent) och "det sämsta" landstinget (85,5 procent) verkar kanske inte så stor. Men eftersom bröstcancer är en så pass vanlig sjukdom skulle många fler kvinnors liv kunna räddas eller åtminstone förlängas om alla landsting nådde upp till den högsta nivån.

I Socialstyrelsens rapport "Cancer i Sverige. Insjuknande och överlevnad utifrån regional och socioekonomisk indelning" (mars 2011) jämfördes den observerade överdödligheten med den hypotetiska överdödligheten för kvinnor som diagnostiserades med bröstcancer under perioden 2005-2009. (Med hypotetisk överdödlighet avses den förväntade överdödligheten om dödligheten i alla län skulle vara lika låg som i de bästa länen). Skillnaden mellan observerad och hypotetisk överdödlighet blev 115, det vill säga enligt denna statistiska beräkning skulle 115 färre kvinnor ha avlidit i bröstcancer inom fem år efter diagnosen om dödligheten i bröstcancer i hela landet hade varit lika låg som i de bästa länen.

– Generellt sett har vi en god sjukvård i Sverige, och det gäller också bröstcancer vården, kommenterar Jonas Bergh. Men när det gäller vissa nya och effektiva läkemedel mot spridd bröstcancer varierar användningen på ett dramatiskt och oroväckande sätt. Förskrivningen av sådana dyra men viktiga mediciner kan vara fyra-fem gånger mindre i ett landsting jämfört med ett annat, och det är obegripligt stora skillnader.

HÖGUTBILDADE HAR LÄGRE DÖDLIGHET

Det finns också socioekonomiska skillnader förknippade med bröstcancer. Högutbildade kvinnor har högre risk än lågutbildade att drabbas av sjukdomen men har samtidigt bättre prognos. I tidigare nämnda rapport "Cancer i Sverige" har Socialstyrelsen beräknat vad dessa skillnader betyder för överlevnaden.

De socioekonomiska skillnaderna var ännu större än de regionala när det gällde observerad och hypotetisk överdödlighet för kvinnor som fick sin bröstcancerdiagnos under åren 2005-2009. Enligt den statistiska beräkningen skulle 153 färre kvinnor ha avlidit inom fem år efter diagnosen om alla socioekonomiska grupper hade haft samma låga överdödlighet i bröstcancer som kvinnorna i den högsta socioekonomiska gruppen.

– Det kan finnas flera orsaker till dessa skillnader, säger Jonas Bergh. Högutbildade kvinnor föder i regel barn senare i livet, vilket är en riskfaktor för att få bröstcancer. Att de har bättre prognos kan delvis bero på att de i högre utsträckning deltar i mammografiscreeningen så att deras tumörer upptäcks relativt tidigt. De kan också vara mer benägna att efterfråga bästa behandling, och de har ofta god övrig hälsa så att de tål mer aggressiv terapi.

NY LAG STÄRKER CANCERPATIENTERS RÄTTIGHETER

Hur ska man då uppnå en mer jämlik bröstcancer vård, såväl regionalt som socialt? Enligt Jonas Bergh behöver utbildningen av läkare och informationen till allmänheten förbättras, och transparensen i landstingen måste öka. Han är mycket positiv till den nya lag om second opinion som trädde i kraft i januari 2015. Sedan 1997 har det funnits en lag om möjlighet till second opinion, men i den nya lagtexten har formuleringarna skärpts och patienternas rättigheter stärkts.

Enligt den nya lagen kan patienter som har en livshotande eller särskilt allvarlig sjukdom, exempelvis cancer, begära en second opinion i valfritt landsting. Om den nya medicinska bedömningen resulterar i ett alternativt behandlingsförslag ska patienten också kunna få den behandlingen, förutsatt att den står i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet och att kostnaderna med hänsyn till sjukdomstillståndet framstår som befogade. Det landsting där patienten är folkbokförd ska stå för behandlingskosten.

– För cancerpatienter är det här en mycket bra reform som gör att man inte längre är helt beroende av sjukvården i det egna landstinget, vilket på sikt kan bidra till att utjämna regionala skillnader, kommenterar Jonas Bergh. Lagen omfattar i princip all öppenvård för cancersjukdomar. Samtidigt som den innebär stora fördelar för patienterna kan den förstås också leda till att trycket ökar på redan hårt belastade specialkliniker. Här på Karolinska universitetssjukhuset har vi redan noterat en tydlig förändring sedan lagen trädde i kraft.

STÖRRE MEN FÄRRE ENHETER FÖR SPECIALISERAD CANCERVÅRD

Jonas Bergh förespråkar också större men färre cancerenheter:

– En internationell trend är att ett cancercentrum, Comprehensive Cancer Center, bör ha ett befolkningsunderlag på ett par miljoner människor för att det ska kunna upprätthålla önskvärd kvalitet. I Sverige skulle det alltså behövas ungefär fem sådana cancercentra. Jag är minst sagt kritisk till det politiska förslag som lagts fram om att dela upp cancer vården i Stockholm i flera mindre enheter, ett förslag som också har fått massiv kritik av flera tunga remissinstanser.

– En anledning till att cancer vården behöver vara relativt centraliserad är att nya forskningsrön genereras i allt snabbare takt, fortsätter Jonas Bergh. Nu har vi med hjälp av bland annat moderna genetiska analyser möjlighet att individuellt anpassa behandlingen på ett helt annat sätt än tidigare. Det finns minst ett tiotal olika varianter av bröstcancer, och de mest avancerade genanalyserna som ger värdefull diagnostisk, behandlingsmässig och prognostisk information finns inte på så många ställen i vårt land.

– Jag anser att alla som drabbas av bröstcancer, eller någon annan cancersjukdom, bör få "strömma igenom" ett sådant cancercentrum för att få tillgång till den modernaste diagnostiken och terapin. En stor del av behandlingen, eftervården och rehabiliteringen kan sedan ske på hemsjukhusen.

ALLT VANLIGARE MED EKONOMISKA DISKUSSIONER

Jonas Bergh ifrågasätter om det verkligen behövs så många som 21 landsting i vårt land som bara har cirka tio miljoner invånare.

– Jag tror att färre och större landsting skulle bidra till att utjämna de regionala skillnaderna, säger han. Sedan år 2002 drivs de norska sjukhusen av staten, och min uppfattning är att det bidrar till en mer jämlik vård. Åtminstone de svenska universitetssjukhusen borde vara statliga, så som Akademiska sjukhuset och Karolinska sjukhuset tidigare var. Men tyvärr verkar inte staten beredd att ta ett större ansvar för sjukvården och ta på sig den uppgiften.

Jonas Bergh upprörs över att diskussionen om ekonomiska aspekter på sjukvården har blivit alltmer framträdande.

– Alla människor med svåra sjukdomar borde få tillgång till de bästa läkemedlen och behandlingsmetoderna, säger han. Vi som arbetar inom cancervården vet att det ibland sker små mirakel, och alla patienter måste få likvärdiga chanser. Det är till exempel absurt att förskrivningen av vissa viktiga läkemedel mot spridd bröstcancer varierar så kraftigt mellan olika vårdgivare. Om politiker och andra beslutsfattare verkligen anser att det blir för dyrt att använda de bästa bröstcancermedicinerna så bör man kräva att de offentligt tar denna diskussion och ärligt och renhårigt redovisar sina ståndpunkter.

– Det har också skett en obehaglig förändring inom läkarkåren, fortsätter Jonas Bergh. Förr var det knappt någon inom professionen som offentligt talade om kostnader för exempel-

vis läkemedel, men nu har det blivit vanligt med diskussioner om ekonomiska faktorer även i mer medicinska sammanhang. Jag tycker att man börjar i fel ände när man fokuserar på kostnaderna för nya mediciner. Istället borde man utgå ifrån vilka medicinska effekter de nya läkemedlen har och vilken betydelse de kan ha för patienterna. Först när den analysen är gjord kan man ta en öppen diskussion om prioriteringar. Hur mycket anser vi att bästa möjliga cancervård ska få kosta, och hur mycket ska den få kosta i relation till andra områden i samhället?

Fotnot: De som vill fördjupa sig i modern behandling av bröstcancer rekommenderas att studera "Bröstcancer, Nationellt vårdprogram, Regionala Cancercentrum i Samverkan, November 2014", 300 s (<http://www.cancercentrum.se/>). Det är en imponerande kunskapskälla som täcker alla aspekter av sjukdomen. Varje avsnitt avslutas med översiktliga sammanfattningar och evidensgraderade behandlingsrekommendationer. /AN

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT
FOTO: HARALD JOHANSSON



She has ovarian cancer.
TEST HER
for BRCAm
TREAT HER
with Lynparza (olaparib)

If she has BRCAm platinum-sensitive relapsed ovarian cancer

Lynparza has a proven, statistically significant benefit in the maintenance setting for BRCA mutated (BRCAm) platinum-sensitive relapsed high-grade serous ovarian cancer patients with a median progression-free survival (PFS) of 11.2 months vs 4.3 months with placebo (HR=0.18; 95% CI 0.10 - 0.31; P<0.0001).¹

Test all your patients with ovarian cancer for BRCAm to find those who may benefit from extended PFS with Lynparza.

Ref 1. Ledermann J et al. The Lancet Oncology 2014;15(8):852-861

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Lynparza (olaparib) Rx. F. Övriga antineoplastiska läkemedel, PARP-hämmare. ATC-kod: L01XX46 Hård kapsel 50mg.

Indikation: Lynparza är indicerat som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig recidiverande BRCA-muterad (germline och/eller somatisk) högggradig serös epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinumbaserad cytostatikabehandling. Patienterna måste ha en bekräftad BRCA (breast cancer susceptibility)-mutation (antingen i köns-celler eller i tumören) innan behandling med Lynparza sätts in. BRCA-mutationsstatus ska fastställas av ett rutinerat laboratorium med en validerad testmetod. För information om kontraindikation, biverkning, försiktighet och dosering se www.fass.se. Datum för senaste översyn av produktresumén: december, 2014. För övrig information och pris se www.fass.se. AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, tel: 08 - 553 260 00

Lynparza™
olaparib
capsules 50 mg

CANCERPATIENTER I

Information till cancerpatienter som deltar i fas1-studier bör förbättras. En ny studie visar att patienter som deltar i dessa studier har orealistiska förväntningar på bot. I samma studie har hoppets betydelse i livets slutskede analyserats. **Tove Godskesen**, dr med vet, sjuksköterska, lektor vid Högskolan i Gävle, avd för hälsa- och vårdvetenskap, redogör för sina studier i sin avhandling.

Var tredje person i Sverige kommer under sin livstid att drabbas av cancer¹, vilket innebär att cancer är en folksjukdom. Stora summor pengar läggs ner på cancerforskning. Många säger att det inte alls är en omöjlig uppgift att besegra cancer, medan andra säger att det kommer att bli mycket svårt. Säkert är dock att om forskningen ska gå framåt krävs mycket pengar och hängivna forskare. Men inte bara det. En grundförutsättning för att vi ska kunna få fram nya eller bättre cancerbehandlingar är att nya substanser testas på patienter i läkemedelsstudier, så kallade kliniska prövningar. Om inte patienter vill delta i medicinsk forskning kommer inte cancerforskningen att lyckas. Det är därför viktigt att undersöka hur patienter ser på deltagande i läkemedelsforskning. Trots att många

cancerpatienter i Sverige deltar i läkemedelsstudier finns det väldigt lite forskning om varför de väljer att delta, om de förstått informationen de fått och hur de upplever sitt deltagande.

Avhandlingen *Patients in clinical cancer trials: Understanding, Motivation and Hope* handlar om just detta. (Tove Godskesen, Uppsala universitet, 2015). Avhandlingen fokuserade på patienter i läkemedelsstudier, om varför de valde att vara med, deras förståelse av informationen de fick och erfarenheter av att delta.

DELTAGARE I FAS 1-STUDIER FÖRSTOD INTE STUDIENS SYFTE

I en av avhandlingens delstudier lades fokus på patienter som deltar i fas 1-studier. I intervjustudien ingick 14 personer, fem kvinnor och nio män, som hade melanom, prostata-, lung- eller pankre-

ascancer. Alla var obotligt sjuka i sin cancer och hade valt att ingå i en fas 1-studie efter att deras standardbehandling hade avslutats. Deltagarna intervjuades om tre frågor; valet att delta i en läkemedelsstudie, om de hade förstått den information de hade fått och om sina upplevelser av att delta. Resultaten visade att studiedeltagandet gav dem förnyat hopp och att de var villiga att prova allt, att de hade orealistiska förväntningar om att bli friska och liten kunskap om syftet med dessa studier. Internationell forskning har tidigare visat att patienter i livets slutskede ofta väljer att gå igenom en riskfylld och tuff behandling med liten chans att bli botade. Den aktuella avhandlingen bekräftar detta. Ingen av deltagarna var bekymrad över biverkningar. En deltagare sa: "Jag går ju inte med på att de hugger



kliniska prövningar

av armar och ben, inte på att bli ett kולי, men lite får man ju tåla! Däremot hade jag ingen aning om att det skulle göra så ont...”

En förklaring till att många väljer att delta kan vara att svårt sjuka människor upplever att det inte finns andra alternativ och att en läkemedelsstudie blir ett halmstrå att klamra sig fast vid. Flera intervjuade jämförde sitt deltagande med att köpa en lott; utan lotten *kan* man inte bli en lycklig vinnare och det är därför bättre att satsa än att inte göra det. Deltagarna var informerade om att substansen de fick testades för första gången på människa, men de förstod inte syftet med dessa studier. Inställningen var att ”min doktor hade inte frågat mig om jag ville delta i studien om det inte fanns något bevis för att den fungerar. Något måste de ha sett”. Att

delta i en fas 1-studie beskrevs också som att ta del av en VIP-behandling. De var tacksamma för det goda omhändertagande de fick och uppskattade den nära relationen med forskningssjuksköterskorna. Det kan vara mycket positivt att hysa hopp och resultaten visade att patienterna mår psykologiskt bra av att vara med i studien.

DELTAGANDE I LÄKEMEDELSFORSKNING KAN HA AVIGSIDOR

Men att delta kan också ha avigsidor. All läkemedelsforskning kan innebära nackdelar, men i synnerhet fas 1-studier, då det är i dessa studier som läkemedlet testas för första gången. Å andra sidan är dosen i dessa studier ytterst liten, i syfte att minimera riskerna. Experimentella studier har en mycket strikt dosregim och deltagarens säkerhet har hög priori-

tet, vilket för studiedeltagaren medför täta sjukhusvistelser, blodprover, undersökningar och även i många fall smärtsamma (och ibland riskfyllda) biopsier.

Om deltagaren har fått adekvat information om syftet med studien, är väl medveten om de faktiska förhållandena i en fas 1-studie, och ändå önskar att delta, så är hopp om bot inget etiskt problem. Däremot är det ett etiskt problem om de som deltar i dessa studier inte har förstått vad studierna är ämnade för. Både nationella och internationella regelverk och etiska riktlinjer, så som Helsingforsdeklarationen³, är tydliga med att det är forskarens ansvar att se till att den muntliga informationen anpassas till deltagarens förmåga att förstå. Först när patienten har förstått den givna informationen är det möjligt att ge ett informerat samtycke.

HOPPETS BETYDELSE I LIVETS SLUTSKEDE

Den andra delstudien var en etisk analys av hoppets betydelse för patienter i livets slutskede som deltog i fas 1-studier. Hopp kan förbättra livskvaliteten hos patienter men kan också beröva svårt sjuka patienter möjligheten att forma livets slut enligt egna förutsättningar och val. Etiskt beror mycket på vilket slags hopp som är inblandat. För att tydliggöra olika typer av hopp gjordes en analys av begreppet hopp utifrån intervjuerna i den första delstudien. Här kunde vi identifiera tre viktiga aspekter av hur hopp kan förstås: *hopp som ger mening, realistiskt hopp om bot och att gripa efter balmstrån* (vilket är ett orealistiskt hopp). Det hopp som är etiskt problematiskt är det orealistiska hoppet. Om en deltagare är övertygad om att deltagande i en fas-1 studie är att jämföra med en mirakelkur måste man fråga vad det beror på. Det kan finnas både interna och externa orsaker till ett orealistiskt hopp. En orsak kan vara att alla inom hälso- och sjukvården, både de som arbetar där och patienten, alltid försöker vara positiva.

TESER FÖR ATT UNDVIKA OREALISTISKT HOPP

För att i största möjliga mån motverka orealistiskt hopp presenterar vi två teser för hur det kan undvikas:

Tydlig information, vid fas 1-studier och att inkludera palliativ vård.

Den första tesen är att det är viktigt att informationen till patienterna är tydlig i syfte att undvika felaktiga förväntningar och förhoppningar. I det informerande samtycket till fas 1-studier kan det till exempel stå "vi vet inte om du kommer att ha nytta av behandlingen", vilket rimligtvis väcker förhoppningar om att det ändå finns en stor sannolikhet att läkemedlet kan ha en effekt. Därför är det väldigt viktigt att se över formuleringarna för att inte lova för mycket. Ett bättre förslag vore: "Du kommer med all sannolikhet inte att ha personliga medicinska fördelar av att delta i denna studie. Ditt deltagande kan däremot bidra till en ökad kunskap inom cancerforskningen som i sin tur kan få stor betydelse för framtida patienter med avancerad cancer".

En utgångspunkt för den första tesen är att deltagande i fas 3-studier, till skillnad mot fas 1-studier, kan ge patienter fördelar. De som deltar i fas 3 kan, förutom den ursprungliga behandlingen, också få tillgång till det läkemedel som ligger i frontlinjen innan det når ut på marknaden.

"Indirekta löften om möjliga behandlingseffekter bör undvikas i högre grad än vad som nu är fallet."

Den andra tesen är *en rekommendation om att alternativ till deltagande*, i form av palliativ vård (hospice, ASIH, etc.), bör erbjudas i samband med information om fas 1-studier. Eftersom dessa patienter är i livets slutskede och har en mycket liten behandlingspotential är de sårbara och behöver därför ges särskild uppmärksamhet. Det är viktigt att inte skygga för att diskutera existentiella frågor med patienter som har orealistiska förväntningar och detta är ett sätt att ge patienten möjlighet att samtala om vad som är viktigt för dem och hur de vill ha det den sista tiden. På så sätt kan man samtidigt lyssna in vad patienten har förstått om fas 1-studier.

ENKÄTUNDERSÖKNING HOS PATIENTER SOM DELTAGIT I FAS 3-STUDIE

Två av delstudierna var enkätstudier med 88 patienter i åldern 39 – 80 år, (svarsfrekvens 92 %) som deltog i en av nio fas 3-studier med fokus på olika typer av cancer. 95 % av dessa deltog inom ramen för adjuvant behandling och 5 % i palliativ. Resultaten visade att patienterna generellt var välinformerade. De ansåg att de hade fått tillräckligt med information och betänketid, var positiva till att delta och de hade förtroende för sjukvården. Majoriteten tog beslutet att delta i samråd med sina familjer eller/och läkare. En bekymmersam punkt var att en tredjedel av patienterna trodde att läkemedelsstudier inte alls genomförs om det finns allvarliga biverkningar, vil-

ket är ett felaktigt påstående. Lika många önskade mer information om vad det innebär att delta i studien och nästan hälften tyckte att det var svårt att ställa frågor på grund av att de inte visste vad de skulle fråga om. En fjärdedel angav att de inte förstod vilka biverkningar studien kunde ge. Motiven för att delta var främst hoppet om att bli frisk genom deltagande i studien, men också att hjälpa forskningen och framtida cancerpatienter. En del deltog för att de tyckte det var viktigt att få tillgång till undersökningar, prover och röntgen. Inga patienter som hade valt att delta ångrade sitt deltagande.

I en av delstudierna undersökte vi också om det fanns skillnader i vad som motiverade patienterna till att delta i läkemedelsstudier uppdelat efter kön, ålder och erfarenhet av tidigare prövningar. Det ledde till upptäckten att äldre personer och män gärna går med i studier för att de känner en plikt mot samhället eller för att anhöriga tycker att de ska gå med.

GODA NYHETER

I det stora hela tycks samtycket till att delta i läkemedelsprövningar ha varit informativt. Majoriteten angav att de hade fått bra och tillräcklig information om vad det innebär att delta i en läkemedelsprövning och hade goda kunskaper om deltagandet. Detta är goda nyheter!

Ett problem som framkom i studien är att en icke obetydlig grupp ändå hade svårt att ta till sig viss information. Särskilda svårigheter var förknippade med:

- Att förstå att man genomför studier även om det finns risk för allvarliga biverkningar (30 %)
- Att förstå vilka biverkningar studien kan ge (25 %)
- Att förstå vad det innebär att delta och därför önskade mer information (20 %)

Det var dessutom svårt för en stor grupp deltagare att ställa relevanta frågor trots att de upplevde ett behov av att göra det. De menade att de inte visste vad de skulle fråga om (50 %).

Dessa resultat måste ses i ljuset av att nästan hälften av alla deltagare hade utbildning på universitetsnivå, vilket in-

dikerar hög läsförståelse. Troligen hade de ovanstående siffrorna varit betydligt högre i en population med lägre utbildningsnivå.

UTMANINGAR

Problematiskskt är att intervjuade patienter i fas 1-studier inte förstod studiens syfte. De hade samtliga orealistiska förväntningar om en mirakelkur och liten kunskap om den lilla möjligheten till behandlingvinst.

De kliniska utmaningarna är för forskningspersonal att å ena sidan informera på ett begripligt och framgångsrikt sätt om de små chanserna för bot, och å andra sidan låta patienterna behålla sitt hopp. Förståelsen hos patienterna måste dock verifieras – det vore fel att inte säkerställa ett informerat samtycke. Indikatorer på brister i samtyckesprocessen är till exempel att man inte kan redogöra för syftet med en studie, att man uttrycker en önskan om mer information eller om att få ställa fler frågor (inte minst om deras frågor är svävande och oklara).

Den skriftliga informationen är central. Det är därför viktigt att de regionala etikprövningsnämnderna som godkänner all skriftlig information som lämnas till patienterna, engagerar sig i en kritisk utvärdering av den information som ges till potentiella forskningsdeltagare i en fas 1-studie. Indirekta löften om möjliga behandlingseffekter bör undvikas i högre grad än vad som nu är fallet.

REFERENSER

1. Socialstyrelsen (2013). Cancer i siffror 2013.
<https://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19108/2013-6-5.pdf>
2. Matsuyama, R., Sashidhar, R. and Smith, T.J. (2007). Why Do Patients Choose Chemotherapy Near the End of Life? A Review of the Perspective of Those Facing Death From Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 24: 3490-3496. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.6236
3. WMA (2013). Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subject



OLIKA SLAGS LÄKEMEDELSSTUDIER

Efter att tusentals nya substanser har testats på cellodlingar och försöksdjur går de mest lovande substanserna vidare till försök på människa. Dessa läkemedelsstudier delas in i 3 olika faser. I fas 1 ges endast en liten del av den mängd läkemedel som försöksdjur fått, då effekten är okänd. Endast en liten grupp patienter deltar i dessa och målet är att se hur mycket läkemedel som kan ges utan att patienten får allvarliga biverkningar. Sannolikheten för att en patient skall ha egen nytta av att vara med i en fas 1-studie är liten, eftersom doserna är mycket låga och studien huvudsakligen handlar om att kartlägga hur läkemedlet fungerar i kroppen, biverkningarna det kan ge och vilka doser som kan vara lämpliga. Om en fas 1-studie verkar lovande, går den över till en fas 2-studie med syfte att hitta en lämplig dos och att få preliminära bevis för att medicinen fungerar. Först i fas 2 ges preparatet till den grupp patienter som har den sjukdom preparatet tros kunna bota. I fas 3-studier deltar många tusen patienter där man jämför den nya behandlingen med en standardbehandling, där patienterna randomiseras (lottas) till att få en viss behandling. Det är också viktigt att ha i minnet att mer än 90 % av alla fas 1-studier inte går vidare och blir till godkända läkemedel, eftersom de visar sig vara ineffektiva².





Neoadjuvant och adjuvant målstyrd behandling av HER2-positiv bröstcancer stod i fokus vid årets State of the Art-möte på Waterfront Congress i Stockholm den 18 september. Man diskuterade hur länge adjuvant behandling bör ges, optimerad behandling av metastaserad sjukdom samt hur HER2-positiv bröstcancer som inte upptäcks med konventionella metoder ska behandlas.

Mötets moderatorer, professorerna *Jonas Bergh* och *Mårten Fernö* inledde med att hälsa deltagarna välkomna till det åttonde HER2 SO-TA-mötet.

– Årets möte innefattar allt från senaste data gällande neoadjuvant behandling, hur länge man bör ge adjuvant anti HER2 riktad behandling, samt hur man

ska optimera behandling av metastaserad sjukdom, inledde Jonas Bergh.

Förste talare var professor *Gunter von Minckwitz*, Universitetet i Frankfurt, Tyskland, som började med att belysa adjuvant behandling av HER2-positiv bröstcancer. Han konstaterade att det hittills inte kommit några nya data som förändrat synen på ett års behandlings-

duration med trastuzumab (Herceptin) som standardbehandling. HERA-studien har inte kunnat visa att längre tid än ett år ger någon ytterligare effekt.

– Det finns ändå några frågor att diskutera kring hur vi ska använda trastuzumab, sa Gunter von Minckwitz.

Bland annat uttryckte han en viss skepsis till kombinationen TCH (taxo-

Framgångsrik målstyrd behandling har ändrat naturalförloppet för HER 2-positiv bröstcancer

tere, karboplatin och trastuzumab) och dess långtidseffekter jämfört med AC-TH (doxorubicin, cyklofosfamid följt av paklitaxel och trastuzumab), eftersom det ännu saknas tioårsdata.

– TCH-kombinationen verkar också mer toxiskt jämfört med AC följt av paklitaxel tillsammans med trastuzumab, sa Gunter von Minckwitz.

En annan kvarstående fråga är hur trastuzumab ska användas vid väldigt små tumörer, mindre än två centimeter och vid liten eller ingen lymfkörtelspridning, där evidensen för effekten fortfarande är lägre.

– I de senaste tyska behandlingsriktlinjerna rekommenderar vi att ge trastuzumab samtidigt som taxandelen i den sekventiella antracyklin-taxaninnehållande regimen, vilket har stark evidens. Taxan, karboplatin och trastuzumab i kombination har något svagare evidens, antracyklinfri behandling av mindre tumörer har ännu svagare evidens.

EN RIKTIG UTMANING

Nyttan med trastuzumab vid adjuvant behandling kan bero på lymfkörtelstatus och tumörstorlek, enligt professor von Minckwitz. När risken för återfall blir mindre minskar också nyttan med behandlingen. Det måste ställas i relation till biverkningar och kan kräva diskussion med patienten.

Det har varit svårt att visa att ytterligare behandling med HER2-blockad efter ett års trastuzumab kan förbättra resultaten. Men på ASCO 2015 i år presenterades en studie med den irreversibla HER2-hämmaren neratinib som visade att fortsatt behandling efter ett års adjuvant behandling med trastuzumab ger en bättre effekt.

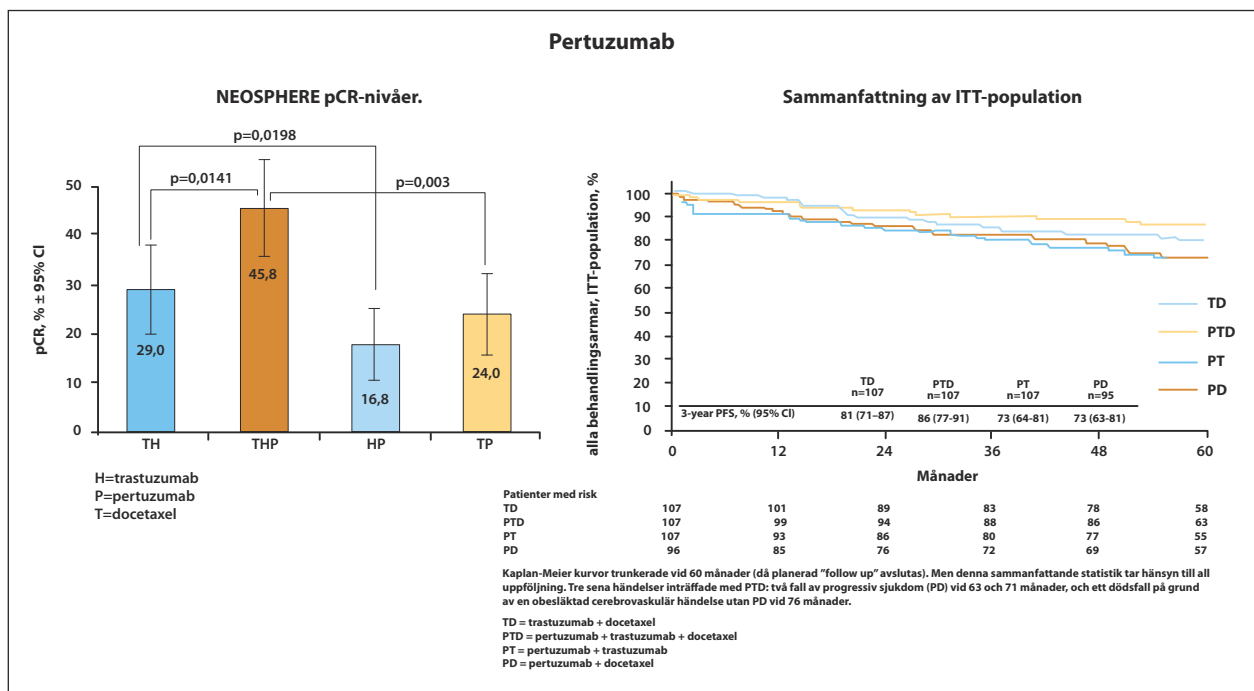
Problemet med den studien var enligt Gunter von Minckwitz att sponsorn ändrade upplägget tre gånger. En extern oberoende statistisk analys kom ändå fram till att resultaten är rättvisande.

Den stora frågan i sammanhanget är om pCR är ett pålitligt surrogatmått på sjukdomsfri överlevnad (DFS) och total överlevnad.

Gunter von Minckwitz



BÄTTRE SVARFREKVENS MED PERTUZUMAB



Figur 1: I NEOSPHERE-studien visades att tillägg av pertuzumab (P) till trastuzumab (T) och docetaxel (H) ökade den objektiva tumörsvarsfrekvensen signifikant (ljusbruna stapeln till vänster).

– Studien visade att neratinib efter standardbehandling med trastuzumab ytterligare skulle kunna förbättra sjukdomsfri överlevnad. DFS för neratinib var 93,9 procent och för placebo 91,6 procent ($p=0,009$) efter två år, sa Gunter von Minckwitz.

Problemet med neratinib är dess toxicitet. 95,9 procent av patienterna upplevde någon form av diarré, jämfört med 35,4 procent i placebogruppen.

– Det är en utmaning både för läkaren och för patienten och än är det för tidigt att använda neratinib i rutinbehandling, sa Gunter von Minckwitz.

Vilka andra adjuvanta studiedata har vi att se fram emot, undrade han sedan. APHINITY-studien studerar om pertuzumab i kombination med trastuzumab och kemoterapi adjuvant kan öka den sjukdomsfria överlevnaden. Studien är händelsedrivna och under det andra kvartalet 2016 bör resultaten kunna presenteras.

TILLÄGG AV PERTUZUMAB GER BÄTTRE PATOLOGISK KOMPLETT RESPONS, PCR

Sedan diskuterade han NEOSPHERE-studien. Det är en neoadjuvant randomi-

serad studie som genomfördes på patienter med nyligen diagnostiserad, tidig, inflammatorisk eller lokalt avancerad HER2-positiv bröstcancer. Patienterna randomiserades till att få en av följande fyra behandlingar före kirurgi: 1) trastuzumab i kombination med docetaxel, 2) pertuzumab i kombination med trastuzumab och docetaxel, 3) pertuzumab i kombination med trastuzumab, eller 4) pertuzumab i kombination med docetaxel.

Det primära effektmåttet i studien var andel patologisk komplett tumörrespons (pCR). En statistiskt signifikant förbättring av pCR-frekvens observerades hos patienter som fick pertuzumab i kombination med trastuzumab och docetaxel jämfört med patienter som fick trastuzumab och docetaxel (45,8 procent jämfört med 29,0 procent, $p=0,0141$), en absolut skillnad på 16,8 procent. Skillnaden i pCR-frekvens kan sannolikt översättas till en kliniskt meningsfull skillnad i långtidsutfall och stöds av positiva trender i PFS (HR 0,69, 95 procent KI 0,34, 1,40) och DFS (HR 0,60, 95 procent KI 0,28, 1,27) (figur 1).

NEOSPHERE och TRYPHAENA, är två studier som båda visat att tillägg-

get med pertuzumab ger en förbättrad effekt vid neoadjuvant behandling. På grund av dessa data är tillägg av pertuzumab nu godkänt av både FDA och EMA som neoadjuvant behandling av HER2-positiv bröstcancer.

Det skulle vara av stort värde om man kunde se liknande effekter som i NOAH-studien, menade Gunter von Minckwitz. I den studien såg man en 20-procentig absolut förbättring i pCR, när trastuzumab kombinerades med en ganska intensiv kemoterapiregim. Detta ledde till en signifikant skillnad i händelsefri överlevnad (EFS) efter fem år; 58 procent jämfört med 43 procent.

Neo-ALTTO-studien, även detta en neoadjuvant studie, visade också signifikant förbättring i pCR när lapatinib lades till trastuzumab, med viss förbättring i EFS.

– Den stora frågan i sammanhanget är om pCR är ett pålitligt surrogatmått på sjukdomsfri överlevnad (DFS) och total överlevnad, sa Gunter von Minckwitz.

Lapatinib, precis som neratinib, har en del besvärliga biverkningar, såsom hudutslag, klåda, illamående, kräkningar och diarré, vilket gör att många av-

ACT IN TIME

Vid mCRC:

- Till patienter med PS 0–1¹
- Signifikant överlevnadsvinst i två fas III-studier^{2,3}
- Hanterbar biverkningsprofil vid noggrann monitorering och proaktiv hantering^{2,4}
- För mCRC rekommenderat i 3:e (4:e) linjen⁵

Vid GIST:

- Till patienter med PS 0–1¹
- Signifikant PFS vinst i en fas III-studie⁶
- Hanterbar biverkningsprofil vid noggrann monitorering och proaktiv hantering⁶
- För GIST rekommenderat i 3:e linjen⁷

a. Metastaserad kolorektal cancer.
b. Gastrointestinal stromatumör.

Stivarga (regorafenib) 40 mg filmdragerad tablett. **Rx. Indikationer:** Stivarga är indicerat för behandling av vuxna patienter med: - metastaserad kolorektal cancer som tidigare har behandlats med, eller inte anses vara lämpade för, tillgängliga behandlingar. Till dessa hör fluoropyrimidinbaserad kemoterapi, anti-VEGF-behandling, och en anti-EGFR-behandling. - icke resektabla eller metastaserande gastrointestinala stromacellstumörer (GIST) som har progredierat under eller varit intoleranta mot tidigare behandling med imatinib eller sunitinib. **Varning och försiktighet:** Hand-fot-hudreaktion, fatigue, illamående, diarré och hypertoni är de vanligaste biverkningarna med Stivarga. Allvarliga biverkningar av Stivarga är blödningar, leverpåverkan, gastrointestinal perforation, myokardischemi- och infarkt. **Farmakoterapeutisk grupp:** Cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinas-hämmare, ATC-kod: L01XE05. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Läs produktresumén för fullständig information. **Pris:** Stivarga ingår ej i läkemedelsförmånen. **Kontaktuppgifter:** Bayer AB, Box 606, 169 26 Solna, tfn 08-580 223 00. **Datum för senaste översyn av SPC:** juni 2015. För övrig information se www.fass.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

L.SE.MKT.06.2015.1710

Referenser: 1. Stivarga produktresumé, 2014. 2. Grothey A et al. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):303–12. 3. Li et al. Annals of Oncology 25 (2):ii105–ii117, 2014 doi:10.1093/annonc/mdl 193.232. 4. De Wit M. et al. Support Care Cancer (2014) 22:837–846. 5. Van Cutsem E et al. Ann Oncol (2014) 25 (suppl 3): iii1–iii9. 6. Demetri G. et al. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):295–302. 7. Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii21–iii26, 2014.

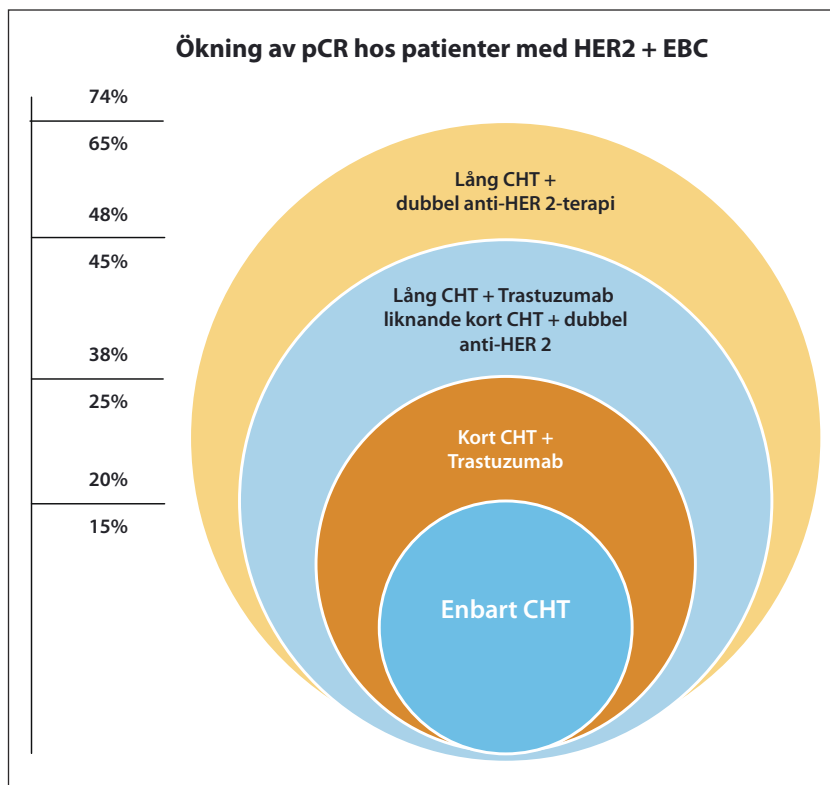


Bayer

Bayer AB. Box 606. 169 26 Solna. Tel. 08-580 223 00.

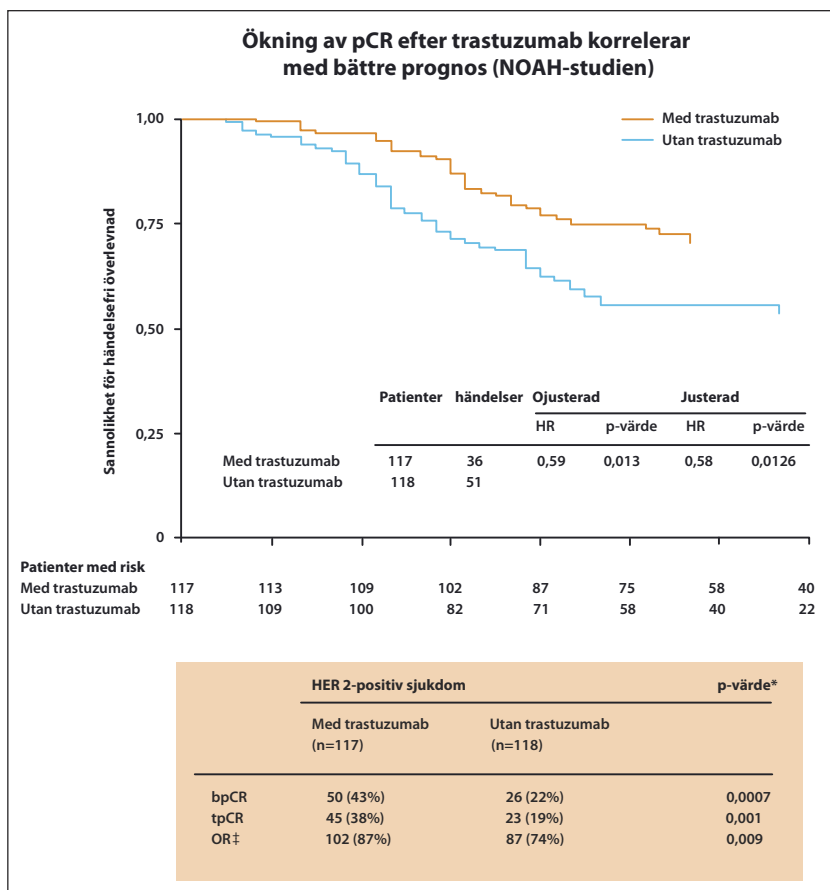
Stivarga®
(regorafenib) tablets

SVARSFREKVENS VID OLIKA BEHANDLINGAR VID HER2-POSITIV BRÖSTCANCER



Figur 2: Genom tillägg dubbelblockad av anti HER2-behandling i kombination med cytostatika går det att radikalt förbättra svarsfrekvensen vid neoadjuvant behandling av HER2-positiv bröstcancer.

PCR KORRELERAR TILL KLINISK NYTTA



bryter behandlingen eller gör uppehåll. Det är alltså få som fullföljer behandlingen med den planerade dosen.

Den adjuvanta studien ALLTO är en fyrarmad studie där patienterna randomiserades mellan fyra olika behandlingar: 1) kemoterapi följt av lapatinib, 2) kemoterapi följt av trastuzumab, 3) kemoterapi följt av trastuzumab följt av lapatinib, eller 4) kemoterapi följt av trastuzumab och lapatinib i kombination.

I den första armen i ALLTO-studien, där patienterna enbart fick lapatinib, fick fler patienter återfall. Studien visade att behandling med lapatinib var mindre effektivt jämfört med behandling med trastuzumab.

– Det förutspåddes också i vår Gepar Quinto-studie. Det visades i den studien att kombinationen EC följt av DT (epirubicin och cyklofosamid, följt av docetaxel och trastuzumab) gav högre mått av pCR jämfört med EC följt av DL (epirubicin och cyklofosamid, följt av docetaxel och lapatinib).

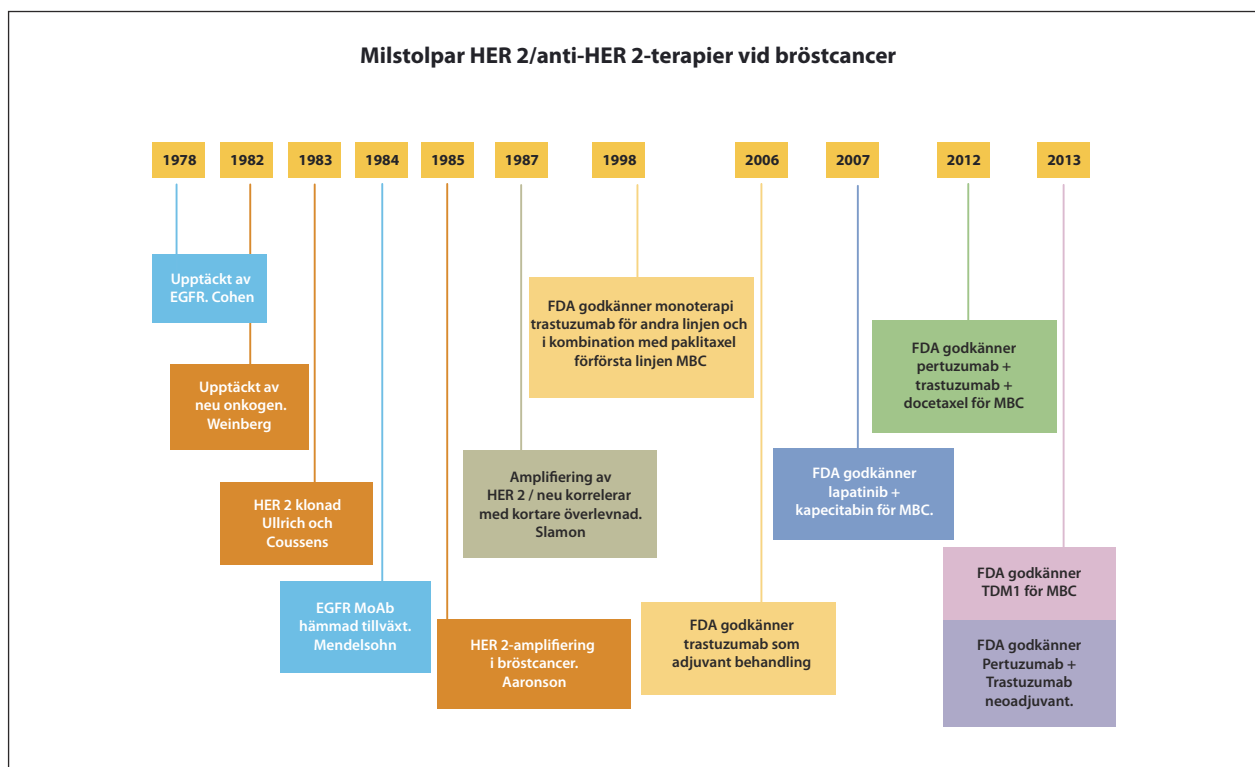
– Därmed går det att tolka litteraturen som att det vi uppnår i de neoadjuvanta studierna ligger mycket i linje med resultaten från adjuvanta studier.

Sedan konstaterade Gunter von Minckwitz att om man lägger till trastuzumab till kortvarig kemoterapi i taxandelen, går det att förbättra pCR.

– Om vi ger trastuzumab till sekventiell kemoterapi innehållande taxaner och antracykliner, når vi upp i samma pCR-nivåer som om vi använder dubbel HER2-blockad med kortare kemoterapibehandling. Och om vi ger längre kemoterapibehandling med dubbel anti HER2-behandling uppnår vi pCR-nivåer mellan 65 och 74 procent (figur 2, 3), vilket är mycket bra.

Sett till kardiovaskulära händelser verkar de både HER2-blockerarna trastuzumab och pertuzumab, likvärdiga, sa Gunter von Minckwitz.

Figur 3: NOAH-studien visade att trastuzumab i kombination med kemoterapi gav högre mått av pCR, samt att detta korrelerade till klinisk nytta genom bättre EFS, event free survival.



Figur 4: Det har hänt mycket på 35 år som radikalt har förändrat prognosen för patienter med HER2-positiv bröstcancer.

I FÖRSTA HAND TRASTUZUMAB MED KEMOTERAPI

Sedan diskuterades HER2-positiva tumörer där patientens tumör också uttryckte hormonreceptorer, då pCR-nivåerna är lägre. I TBCRC studien gavs anti HER2-behandling i form av trastuzumab och lapatinib neoadjuvant utan kemoterapi. Patienter med ER-positiva tumörer fick även tillägg med letrozol. 21 respektive 36 procent av patienterna erhöll en patologisk komplett respons, vilket är relativt lågt (Rimawi, CCR 2010).

ADAPT-studien, som presenterades vid ASCO 2015, är en neoadjuvant studie där patienter med HER2-positiva, ER-positiva tumörer randomiserades mellan: 1) trastuzumab i kombination med endokrin terapi, 2) trastuzumab emtansin (T-DM1) i kombination med endokrin terapi, eller 3) trastuzumab emtansin.

Bäst pCR-nivåer visade de båda armarna som innehöll trastuzumab emtansin, klart i nivå med kombinationen kemoterapi och HER2-terapi.

De studier som gjorts på HER2-positiv sjukdom där man inte gett någon

kemoterapi alls, har ännu så länge inte visat speciellt goda effekter. Av det kan man i dagsläget slå fast att det finns ett stort värde att inkludera någon form av kemoterapi till HER2-blockad för denna patientgrupp.

En markör som diskuteras i sammanhang är tumörinfiltrerande lymfocyter. I Gepar Sixto-studien gav tillägg av karboplatin högre pCR-nivåer hos patienter som uppvisade tumörinfiltrerande lymfocyter, men det var en retrospektiv analys.

Går det att ytterligare förbättra resultaten efter neoadjuvant behandling? Och för de patienter där man ser en patologisk komplett respons, pCR, behöver de den adjuvanta delen av behandlingen? Europeiska grupper har ansökt om medel för en sådan studie.

– Sedan håller vi på att undersöka högrisk-patienter som inte uppnår pCR. I KATHERINE-studien ges först neoadjuvant behandling, efter operation jämför vi trastuzumab emtansin med trastuzumab i kombination med kemoterapi adjuvant, avslutade Gunter von Minckwitz sin presentation.

Jonas Bergh inledde diskussionen efter denna presentation med att konstatera att ALTTO-studien var negativ avseende lapatinib i monoterapi. Anledningen till att Sverige inte deltog i studien var att "vi inte trodde på singelbehandling". Vidare undrade Jonas Bergh om inte pCR trots allt är viktigt för långtidsprognos?

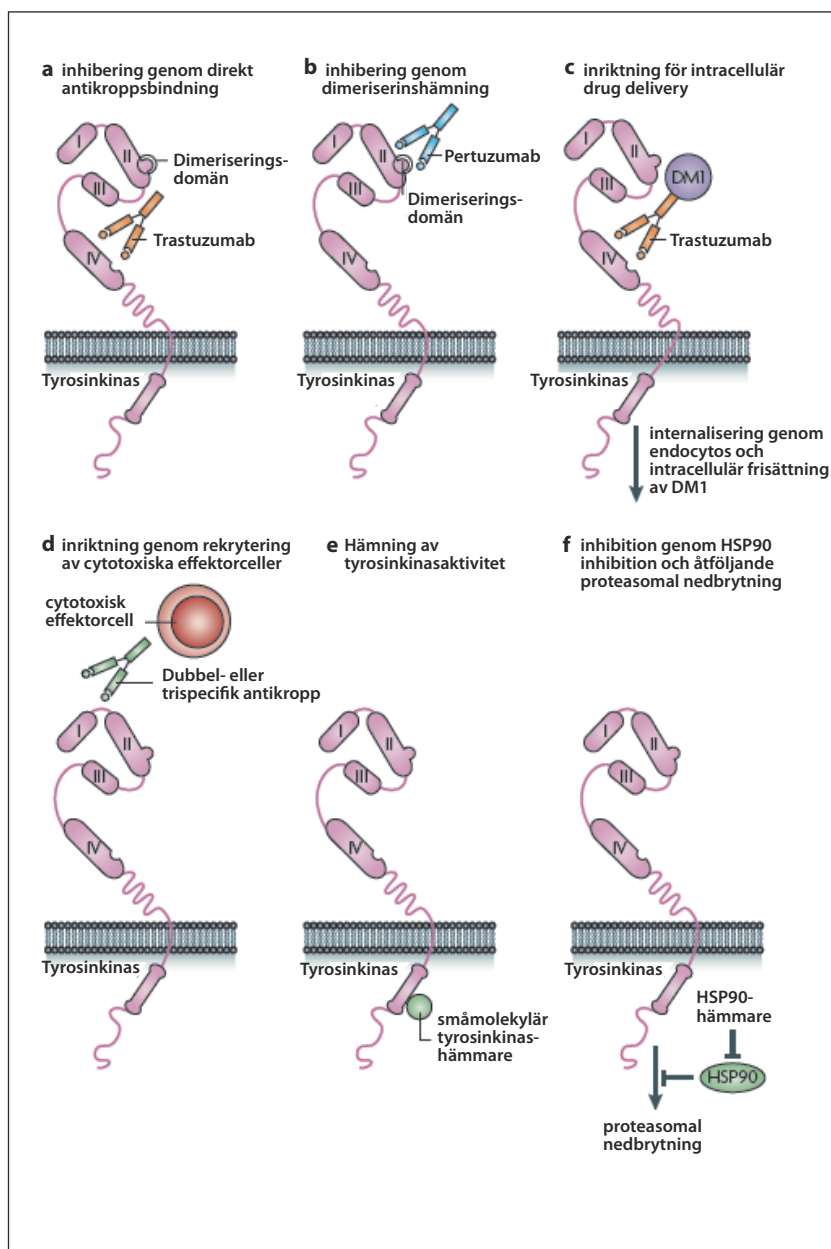
TRASTUZUMAB STANDARD VID BEHANDLING AV HER2 POSITIV BRÖSTCANCER.

HER 2-behandling är en av de största succéerna inom onkologin, inledde professor *Sandra Swain*, director vid Washington Cancer Institute, i Washington, USA, sitt anförande (figur 4).

– Det är nu standard att använda trastuzumab i kombination med kemoterapi, både vid primär och metastaserad bröstcancer.

Den första prediktiva faktorn vid behandling av bröstcancer var östrogenreceptorn (ER). Detta var innan arbetet med HER2 startade runt 1978 med upptäckten av EGFR. Det tog då 20 år tills vi hade ett nytt läkemedel.

SEX POTENTIELLA ANGREPPSSÄTT FÖR BEHANDLING AV HER2-POSITIV CANCER



Figur 5: Sex olika potentiella mål på HER2-molekylen för riktad behandling vid bröstcancer.



*Trastuzumab
emtansin bin-
der till receptorn,
"dras in" i tumör-
cellen, frisätter
emtansin inne i ly-
sosomen och häm-
mar mikrotubuli.*

Sandra Swain

– Det går oerhört mycket snabbare i dag. ALK-hämmarna vid lungcancer godkändes exempelvis bara två till tre år efter upptäckten av ALK.

HER2-familjen är ett väldigt bra mål för cancerbehandling, enligt Sandra Swain, då det finns många möjligheter att angripa HER2-signaler. Exempelvis tyrosinkinasehämmare, antikroppar som binder till domän två eller fyra, antikropps-konjugat, samt bi- och trispecifika antikroppar (figur 5).

Till de tidiga studierna med trastuzumab hör bl.a. Dennis Slamons studier

vid metastaserad sjukdom då trastuzumab kombinerades med taxaner.

I dessa första studier noterades överlevnadsvinster på fem till åtta månader till förmån för patienterna som fick trastuzumab.

I MA.31-studien jämfördes lapatinib med trastuzumab till patienter med HER2-positiv metastaserad bröstcancer, båda patientgrupperna fick dessa läkemedel i kombination med taxanbehandling. Gruppen som fick trastuzumab hade en signifikant bättre progressionsfri överlevnad (PFS) med 2,3 månader.

– Lapatinib har effekt men hade troligen fått en större klinisk betydelse om det var färre antal tabletter att ta per dag och mindre biverkningar. Framför allt diarré är för många patienter ett bekymmer.

BINDER TILL DOMÄN 2

Sandra Swain diskuterade sedan pertuzumabdata. Pertuzumab är en antikropp som hon arbetat med sedan sin tid på NCI, National Cancer Institute. Företaget bakom substansen, Genentech, var initialt inte så intresserade av att utveckla den, istället fick NCI testa molekylen.



*Life doesn't have to change
when prostate cancer does*

Xtandi® (enzalutamid) förlänger tiden till sjukdoms-
progression signifikant och reducerar risk för död vs
placebo hos patienter med mCRPC som är kemonäiva
eller som behandlats med kemoterapi.¹⁻³

Xtandi®
enzalutamid

For what matters in mCRPC

Referenser: 1. Xtandi® SPC 30.11.2015. 2. Beer et al. N Engl J Med 2014;371(5):424–433. 3. Scher et al. N Engl J Med 2012;367(13):1187–1197.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. **Xtandi 40 mg kapslar (enzalutamid)**, 160 mg enzalutamid (fyra 40 mg kapslar) dagligen som en peroral engångsdos. **Farmakoterapeutisk grupp:** androgenreceptorantagonist (ATC-kod: L02BB04). **Indikationer:** för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män som är asymptomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat. Gäller även för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Kontraindikationer:** överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne. Kvinnor som är eller kan bli gravida. **Varningar och försiktighet:** risk för krampfall: försiktighet bör iaktas vid administrering av Xtandi till patienter med en anamnes av krampfall eller andra predisponerande faktorer inkluderande, men ej begränsat till, underliggande hjärnskada, stroke, primära hjärntumörer eller hjärnmetastaser eller alkoholism. Risken för krampfall kan öka hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som sänker tröskeln för krampfall. **Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES):** det har förekommit sällsynta rapporter av PRES hos patienter som fått Xtandi. Det är en sällsynt, reversibel, neurologisk sjukdom som kännetecknas av snabbt uppkommande symtom inklusive krampfall, huvudvärk, förvirring, blindhet och andra syn- och neurologiska störningar, med eller utan åtföljande hypertoni. Utsättning av Xtandi hos patienter som utvecklar PRES rekommenderas. **Samtidig behandling med andra läkemedel:** enzalutamid är en potent enzyminducerare och kan ge upphov till effektminskning för många vanligen använda läkemedel. Samtidig administrering med warfarin och kumarinliknande antikoagulantia bör undvikas. **Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT intervallet:** för patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, bör forskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Xtandi påbörjas. **Recept- och förmånsstatus:** receptbelagt. Ingår i läkemedelsförmånen. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Astellas Pharma Europe B.V., Nederländerna. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Box 21046, 200 21 Malmö. Texten är senast uppdaterad 18.12.2015 och baserad på produktresumé daterad 30.11.2015. För ytterligare information, se www.fass.se, XTA-141825-SE 12.2015

Astellas Pharma AB | Box 21046 | 200 21 Malmö | Telefon 040-650 15 00 | Fax 040-650 15 01 | info.se@astellas.com | www.astellas.se

– Vi gjorde en studie, mest för att studera kardiotoxicitet, och fick 20 procent svarsfrekvens. Luca Gianni testade substansen på HER2-negativa patienter med negativt resultat. Då lyckades vi få företaget intresserat att göra en studie på HER2-positiv bröstcancer.

Pertuzumab fungerar annorlunda jämfört med trastuzumab. Pertuzumab binder till domän två på HER2, trastuzumab binder till domän fyra. Pertuzumab förhindrar dessutom dimerisering som är viktig för receptoraktivering.

– Prekliniska studier visade att det kunde ha en synergistisk effekt att använda båda substanserna i kombination.

Utfallet blev bra och finala data av fas III-studien CLEOPATRA presenterades på ESMO förra året. Resultatet blev nästan 16 månaders förbättring i medianöverlevnad och en svarsfrekvens på runt 80 procent, när kombinationen trastuzumab och pertuzumab ges till patienter med första återfall i HER2-positiv bröstcancer.

Subgruppsanalyser i studien visade att alla patienter, även de som har en hormonreceptorpositiv tumör har en god effekt. Säkerhetsmässigt var febril neutropeni mer vanligt i pertuzumab-armen, (49 procent jämfört med 13,7 procent) vilket också kan vara kopplat till att docetaxel användes som kemoterapi. Patienter som fick kombinationen med pertuzumab behandlades även under en betydligt längre tid.

– Diarré var något vanligare i pertuzumab-gruppen. Däremot var inte vänsterkammardysfunktion mer vanligt i gruppen som fick pertuzumab.

Bland de patienter som fick en försämrad vänsterkammarfunktion normaliserades den i 88 procent av fallen.

När studien avslutades fick 72 procent fortsätta med någon form av HER2-behandling, varav 48 procent fick lapatinib, 12 procent fick trastuzumab emtansin och bara cirka en procent fick pertuzumab.

I studien undersöktes också ett flertal biomarkörer i ett försök att identifiera patienter som hade bättre eller sämre effekt av pertuzumab. Den enda slutsatsen var enligt Sandra Swain att PI3-kinasmutation kan ha ett prognostiskt värde.

Diarré var relativt vanligt i CLEOPATRA-studien, enligt Sandra Swain. Hennes rekommendation är att patienter

använder loperamid vid antydning till diarré. En annan relativt vanlig och besvärlig biverkan som måste hanteras är hudutslag, rash. I CLEOPATRA-studien var det cirka 20 procent i pertuzumab-gruppen som fick denna biseffekt, och Sandra Swain rekommenderar fuktkräm, solskyddskräm, samt möjligtvis antibiotika och steroider.

Sandra Swain diskuterade sedan behandling av metastaserad HER2-positiv bröstcancer till patienter som fått adjuvant trastuzumabbehandling. En retrospektiv studie har studerat detta. De patienter som vid återfall inte hade fått trastuzumab adjuvant hade en högre klinisk nytta eller svarsfrekvens än de som fått adjuvant behandling med trastuzumab.

En annan intressant studie är Chau Dangs studie som studerade paklitaxel varje vecka med tillägg av pertuzumab och trastuzumab var tredje vecka, den publicerades 2014. Många patienter hade tidigare fått trastuzumab, PFS var 84 procent efter sex månader.

– Min poäng här är att det går att använda andra läkemedel, det behöver inte vara exakt enligt CLEOPATRA-regimen vid metastaserad bröstcancer. Men även i denna studie var diarré vanligt. Det måste hanteras.

Ett annat alternativ kan vara att behandla med läkemedel som verkar på PI3K-/AKT-/mTOR-signalvägarna. I BOLERO-studien testades everolimus i kombination med trastuzumab och paklitaxel på patienter med HER2-positiv metastaserad bröstcancer, som inte tidigare hade fått antracyklin eller taxanbaserad kemoterapi.

– Totalt sett var det en negativ studie, det var ingen skillnad i PFS. Däremot såg man en positiv skillnad i PFS hos de patienter som var ER-negativa.

Trots det är Sandra Swain skeptisk till att använda everolimus, mycket på grund av biverkningarna.

– Stomatit är ett stort problem, liksom diarré. Runt elva procent fick pneumoni också, därför ligger det ganska långt ner på min lista att använda.

ETT MYCKET POTENT LÄKEMEDEL

Vad gör vi med de patienter som progredierar efter behandling med trastuzumab och pertuzumab, undrade Sandra Swain. Då finns trastuzumab emtansin,



Det finns alltså hypoteser att kortare tid kan vara lika effektivt som längre.

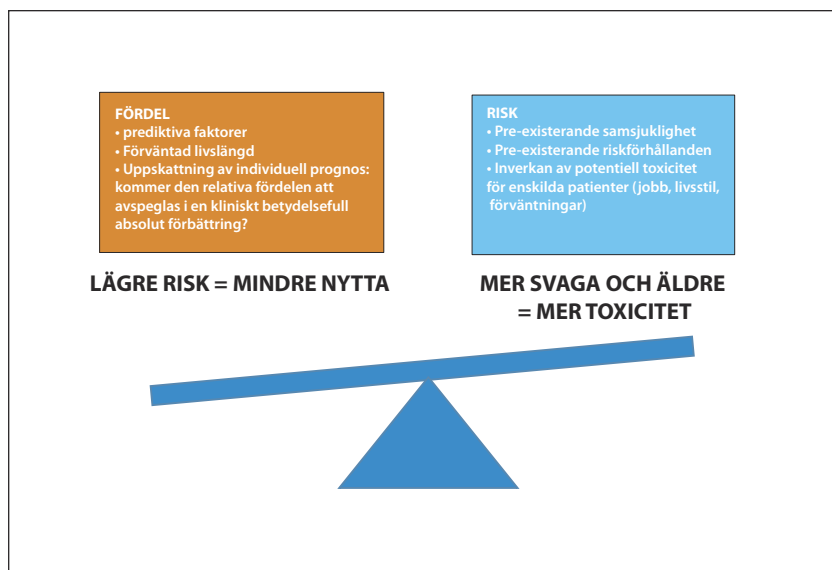
PierFranco Conte

en laddad antikropp med tre emtansinmolekyler på en trastuzumabmolekyl.

– Det ger en lägre dos av trastuzumab än när vi ger trastuzumab ensamt. Trastuzumab emtansin binder till HER2, "dras in" i tumörcellen, frisätter emtansin inne i lysosomen och hämmar mikrotubuli. Det ger oss ett mycket potent läkemedel.

EMILIA-studien jämförde trastuzumab emtansin med lapatinib och kapecitabin. Studien visade signifikant bättre effekt med trastuzumab emtansin med ungefär fem månaders förlängd överlevnad. Avseende toxicitet är läkemedlet också skonsammare än lapatinib. Patienterna slipper också tappa håret vilket många upplever som mycket positivt.

VARFÖR LÄKARE BEHÖVER OLIKA ALTERNATIV



Figur 6: Dilemmat att väga nytta mot risk. Lägre risk innebär lägre nytta. Ju svagare och äldre patienten är desto större blir toxiciteten.

– Det är stora fördelar med trastuzumab emtansin, sa Sandra Swain.

Förra året publicerades TH3RESA-studien som jämförde trastuzumab emtansin med "physicians choice", som också visade signifikant bättre effekter med trastuzumab emtansin, trots att patienterna redan hade fått många olika behandlingar för metastaserad sjukdom.

I våras presenterades MARIANNE-studien. Det är en trearmad studie där patienterna med metastaserad HER2-positiv bröstcancer med behandling i första linjen randomiserats mellan: 1) trastuzumab i kombination med docetaxel eller paklitaxel, 2) trastuzumab emtansin eller 3) trastuzumab emtansin i kombination med pertuzumab. Studien visade att trastuzumab emtansin har likvärdig effekt som trastuzumab i kombination med taxanbehandling.

Om patienterna har en tumör som är både HER2-positiv och ER/PR-positiv finns det några studier som visat en mindre fördel att kombinera trastuzumab eller lapatinib med endokrin terapi. Sandra Swain rekommenderar ändå att börja med kemoterapi och HER2-blockad för att vid stabil sjukdom byta till endokrin terapi i stället för kemoterapi.

I slutet av sin presentation diskuterade Sandra Swain kort om CNS-metastaser. Ungefär en tredjedel av patienter-

na som får metastaserad sjukdom kommer att utveckla CNS-metastaser.

– Man ska inte ge upp utan fortsätta att behandla dessa patienter med HER2 blockad. De har ofta fortsatt god effekt enligt CLEOPATRA- och EMILIA-studierna, avslutade Sandra Swain.

HAR BEHANDLINGSLÄNGDEN BETYDELSE?

Efter lunch diskuterades frågan hur länge adjuvant behandling med trastuzumab ska ges, under ledning av professor *PierFranco Conte* från universitetet i Padova i Italien.

– Vi vet redan från HERA-studien att två års trastuzumab inte är bättre än ett år. Men neratinib efter ett år med trastuzumab förbättrar sjukdomsfri överlevnad.

Dubbelblockad med trastuzumab-lapatinib eller trastuzumab-pertuzumab är bättre än monoterapi med HER2 blockad vid neoadjuvant behandling och vid avancerad sjukdom. Däremot finns inga data med dessa kombinationer vid adjuvant sjukdom ännu. Det finns också några patienter som inte svarar eftersom de är resistent mot trastuzumab, inledde *PierFranco Conte*.

Han undrade sedan om trastuzumab verkligen är det bästa exemplet på precision medicin inom onkologin? Enligt

HERA minskar risken för återfall med 37 procent. Men de som verkligen hade nytta av behandlingen var mindre än sju procent i absoluta tal. Och det är fortfarande 19 procent som återfaller trots behandling. 74 procent återfaller inte även om de inte får behandling.

– Det innebär att man behöver behandla 15 personer för att en skulle ha nytta. Jag skulle vilja kunna identifiera de 19 procent som återfaller trots att de får trastuzumab, samt de 74 procent som egentligen inte behöver behandling. Vi behandlar helt enkelt för många, menar *PierFranco Conte*.

Hans andra diskussionspunkt var risk/nytta-kvoten. Hur väljer jag den bästa behandlingen? Och hur uppskattar jag den individuella prognosen? Detta måste vägas mot andra sjukdomar och riskfaktorer som ålder, livsstil etcetera (figur 6).

VERKLIGHETEN SKILJER SIG FRÅN STUDIER

Beslut om behandling måste fattas på vetenskaplig evidens, som fås från randomiserade kliniska prövningar. Dessa är inte perfekta, menar *PierFranco Conte*, eftersom man exkluderar patienter som är äldre och ofta har samsjuklighet, det vill säga de patienter vi ofta möter i den verkliga världen.

– Risk/nytta-analysen från den kliniska studien kan därför bli svår att överföra till den individuella patienten.

Kardiovaskulär risk med trastuzumabbehandling diskuterades sedan.

Prevalensen för hjärtsvikt är mellan fem och sju procent i åldern 60-79 år och för de som är äldre än 80 år ca tolv procent.

– Dessa patienter ser vi i kliniken, för dem kan det bli problem.

För att ytterligare belysa skillnaden mellan studiepatienter och vanliga patienter visade *PierFranco Conte* poolade data från Italien som visade att fler av de patienter man ser i kliniken hade mindre tumörer, fler var nod-negativa, fler var hormonreceptorpositiva och de var också äldre jämfört med studiepatienterna.

– Det ser annorlunda ut i verkligheten jämfört med studier. Studiepatienter har ofta en lägre risk för biverkningar och toxicitet. De patienter vi ser i kliniken har ibland mindre nytta av behandlingen eftersom de är äldre och sköra och risken för toxicitet är högre.



Det finns något annat där. Det finns tumörer som inte är amplifierade som ändå kan ha nytta av behandling.

Per-Eystein Lønning

ETT ÅRS ADJUVANT BEHANDLING MED TRASTUZUMAB FORTFARANDE STANDARDBEHANDLING

FinHer-studien har studerat kortare behandlingstid med trastuzumab vid adjuvant behandling. 231 patienter fick nio veckors trastuzumab samtidigt med kemoterapi, jämfört med bara kemoterapi. Effekten var klart till trastuzumabs fördel.

PHARE-studien misslyckades med att visa att kortare duration än ett år är effektivt. I den studien såg man att sex månaders behandling med trastuzumab

är sämre än tolv månader, men enligt PierFranco Conte är studien inkonklusiv.

– PHARE behöver längre tids uppföljning och vi får vänta in resultat från PERSEPHONE-, SHORTHER- och SOLD-studierna innan några slutsatser möjligtvis kan dras.

Ett års trastuzumabbehandling är fortfarande den standardbehandling som används, men nu pågår studier med totalt över 15 000 patienter som på olika sätt studerar kortare jämfört med längre behandlingstid. Antingen 12 mot 24 veckor eller 6 mot 12 månader.

– Det finns alltså hypoteser om att kortare tid kan vara lika effektivt som längre. Sedan kan det också bero på om patienterna får kemoterapi tillsammans med eller före trastuzumab. Det finns mer data på sekventiell behandling och det kan vara mer effektivt, speciellt för de kvinnor vars tumörer är ER-negativa.

Studierna som jämfört kortare med längre behandlingstid jämförde också kardiovaskulär säkerhet. De har visat att kortare behandlingstid är förknippad med något bättre säkerhet och färre kardiovaskulära händelser, även om långt ifrån alla dessa är kliniskt relevanta.

Avslutningsvis belyste PierFranco Conte kostnadsfrågan och återkom till sin inledning.

– Tänk om vi kunde identifiera de patienter som inte behöver behandling, och därmed använda skattepengarna bättre. Kanske i kombination med kortare behandlingstid om det är lika effektivt. Då kan människor över hela världen få tillgång till detta. Vi behöver inte ett val, utan flera för att kunna välja det bästa till rätt patient.

ETT UTMANANDE ÄMNE

Siste talare för dagen var *Per-Eystein Lønning* från universitetet i Bergen i Norge, och den talare som varit med på samtliga åtta SOTA-möten. Hans titel var "How to manage, HER2 positive breast cancer not detected by standard methods", en titel som han fann "utmanande".

– För att tala om det måste man först reda ut vad som är standard för analys av HER2 positivitet och det finns angivet bra i de brittiska riktlinjerna (J Clin Pathol 68: 93-99, 2015), inledde Per-Eystein Lønning.

I en randomiserad studie visade Johnsten et al. 2009 att patienter med

metastaserad bröstcancer som är amplifierade eller uppvisar hög immunfärgning för HER-2 hade en fördel att avbehandlas med HER2-inriktad behandling med lapatinib tillsammans med letrozol, en icke-steroid aromatashämmare, jämfört med att få letrozol ensamt.

I studien analyserade man också tumörer som inte överuttryckte HER2, och här sågs ingen fördel med att lägga till lapatinib. Man såg emellertid hos en undergrupp av patienter, att de som hade ett snabbt återfall på tamoxifen, en icke-signifikant trend i förbättrad tid till progression vid tillägg av lapatinib.

– Det finns något annat där. Det finns tumörer som inte är amplifierade som ändå kan ha nytta av behandling.

Immunologin verkar också bidra till effekten, menade Per-Eystein Lønning, genom att de personer med fenotyp för högt uttryck av tumörinfiltrerande lymfocyter har bättre effekt av trastuzumab (Loi 2014). Detta har också bekräftats i större studier (N9831) där bättre effekt med trastuzumab sågs hos dem med en starkare immunsignatur, medan ingen effekt sågs hos dem med svag immunsignatur.

– När vi tittar på immunterapi inom onkologi verkar det som att det fungerar bäst i tumörer med många mutationer, såsom melanom och vissa former av lungcancer. Bröstcancer har normalt få mutationer, men det varierar mellan olika typer, sa Per Eystein Lønning.

Antalet lymfocyter har också visats vara relaterat till hur man svarar på kemoterapi (Denckert 2010) och kan vara en prognostisk faktor, speciellt i ER-negativ sjukdom.

Aktiverande mutationer var nästa ämne som Per-Eystein Lønning diskuterade. Normalt aktiveras HER2 genom amplifiering, men mutationerna uppträder i kinasdomänen och ses bara i en till två procent av bröstcancerfallen.

– När dessa testades var de delvis känsliga för lapatinib men också för neratinib. Det kan troligen ha en direkt terapeutisk effekt att testa för de här mutationerna, speciellt vid metastaserad sjukdom, där en studie har visat att sådana mutationer är mer frekventa. Detta gjordes på samma sätt för 20 år sedan med östrogenreceptorn; man fann få mutationer i primära tumörer, men har senare sett att cirka 20 procent av me-

Xofigo® är ett alfa-partikelemitterande läkemedel som är avsett för behandling av vuxna med **kastrationsresistent prostatacancer (CRPC)** med symtomatiska skelettmetastaser och inga kända visceral metastaser.



X Skelettmetastaser?^{1,2}

I **ALSYMPCA** hade patienterna ≥ 2 skelettmetastaser. Positiva lymfkörtlar < 3 cm i diameter (korta axeln) var tillåtna. Kända visceral metastaser var exklusionskriterium.

X Första tecknen på symtom?^{1,2}

I **ALSYMPCA** definierades symtom som regelbunden användning av analgetika eller behov av extern strålbehandling (EBRT)^a.

Användning av analgetika vid inklusion (för Xofigo-patienterna): 42 % använde smärtstillande motsvarande paracetamol eller NSAID-preparat, 57 % använde opioider.

Överväg **Xofigo®** för att förlänga överlevnaden^{1,b}

ALSYMPCA vanligste biverkningar:

De vanligaste biverkningarna som observerades hos patienter som fick Xofigo vs placebo var diarré (25 % vs. 15 %), illamående (36 % vs. 35 %), kräkning (18 % vs. 14 %) och trombocytopeni (12 % vs. 6 %).^{1,2}

NLT:s rekommendation

NLT-gruppen rekommenderar landstingen att: överväga behandling med Xofigo till patienter med symptomgivande metastasbörda i skelettet.³

a. Extern strålbehandling riktad mot smärtande skelettmetastaser.
b. Vid kastrationsresistent prostatacancer.

Ref: 1. Xofigo® (radium Ra-223-diklorid) solution for injection produktresumé (SPC). 01/2015. 2. Parker C, et al. NEJM. 2013;369(3):213–23. 3. NLT-gruppens yttrande till landstingen gällande Xofigo® (Radium-223): [http://www.janus-info.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Radium-223-\(Xofigo\)-140828_2.pdf](http://www.janus-info.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Radium-223-(Xofigo)-140828_2.pdf)

Xofigo (radium Ra-223-diklorid) 1000 kBq/ml injektionsvätska, lösning. För intravenös användning. **Rx, EF, V10XX03. Indikation:** Behandling av vuxna med kastrationsresistent prostatacancer med symtomatiska skelettmetastaser och inga kända visceral metastaser. **Farmakoterapeutisk grupp:** V10XX03, radiofarmaceutiska terapeutika, diverse. **Varning och försiktighet:** Diarré, illamående och kräkningar. Xofigo kan ge benmärgssuppression med trombocytopeni och neutropeni varför blodstatus måste kontrolleras före

www.xofigo.se

behandling. Radiofarmaka ska endast tas emot, användas och administreras av behörig personal i ändamålsenliga lokaler. Administrering av radiofarmaka kan utgöra en risk för andra personer på grund av extern strålning eller kontamination från spill av urin, feces, uppkastningar. Med tanke på de potentiella effekter på spermatogenesis som är förknippade med strålning, bör män rådas att använda effektiva preventivmetoder under och upp till 6 månader efter behandling med Xofigo. **Kontraindikationer:** Det finns inga kända kontraindikationer till behandling med Xofigo. **Läs produktresumén för fullständig information. Kontaktuppgifter:** Bayer AB, Box 606, 169 26 Solna, tel: 08-580 223 00. **Datum för senaste översyn av SPC:** Januari 2015. L.SE.02.2015.1565

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.



Bayer HealthCare

Bayer AB. Box 606. 169 26 Solna. Tel. 08-580 223 00.

Xofigo®
radium Ra 223 dichloride
SOLUTION FOR INJECTION



tastaterade tumörer som blir resistent på endokrin terapi kan ha sådana mutationer.

Förutom mutationer i HER2 har man hittat mutationer även i HER3 och HER4, där det har rapporterats att trastuzumab tillsammans med lapatinib har fungerat i icke-amplifierade tumörer med HER3-mutation.

TRUNKERADE ERBB2

Mutationer kan ju också framkalla resistens, såsom P95 ERBB2 gör, den trunkerade ERBB2 som har tappat sin externa domän.

Enligt en studie (Saez 2006) korrelerar denna till prognos inom bröstcancer och kan signalera hur aggressiv tumören är. Men med den formen är dessa patienter mer eller mindre resistent mot trastuzumab eftersom den inte kan binda. Högt uttryck av P95 motsvaras av

lågt svar till trastuzumab. Å andra sidan påverkas lapatinib, med eller utan kapecitabin, inte av P95-status, eftersom den binder på insidan av HER2, till kinasdomänen.

HER2-mutationer är inte känsliga för alla HER2-behandlingar. Det har visats vid HER2-positiv cancer, antingen genom amplifiering eller hög immunoexpression, att mutationer i HER1, HER2, och HER4 förknippats med sämre svar på behandling med trastuzumab.

Längre ner i kedjan, i mutationer i PI3-kinas, har resultaten varit motstridiga, enligt Per-Eystein Lønning. Om man tittar på pCR har patienter med vildtyp-tumörer bättre effekt. I BOLERO-studien sågs ett prediktivt värde i PI3-kinasmutationer för återfallsfri överlevnad i metastatisk sjukdom.

– Det har dock inte visats om man tittar på överlevnad i dessa neoadjuvanta

studier. Där har man hittills inte funnit några bevis för att PI3-kinasmutationer verkligen är associerade med överlevnad.

Per-Eystein Lønning avslutade med att säga att HER3-4 mutationer är ovanliga inom bröstcancer, men att det kan vara av värde att testa primärtumören.

Efter en avslutande diskussion summerade Jonas Bergh mötet med att konstatera att all behandling ska vara evidensbaserad.

Jonas Bergh varnade också för att göra subgruppsanalyser, speciellt om en studie visar ickesignifikanta resultat.

– Förutom statistiska analyser behöver det också finnas en biologisk rationell.

Med det tackade Jonas Bergh och Märten Fernö för årets möte och hälsade alla välkomna tillbaka nästa år.

FREDRIK HED, MEDICINJOURNALIST
FOTOGRAF: JAN TORBJÖRNSSON



Målstyrd biologisk och selektiv cytotoxisk effekt
vid andra linjens behandling av metastaserad
HER2-positiv bröstcancer^{1,2}



BEHANDLA UTAN KOMPROMISSER^{1,2}

Kadcyla förlänger total och progressionsfri överlevnad i kombination med minskad systemisk påverkan^{1,2}

Kadcyla är det första antikropp-läkemedelskonjugatet för andra linjens behandling av metastaserad HER2-positiv bröstcancer¹. Med sin unika verkningsmekanism direkt målstyrd till HER2-positiva tumörer förlänger Kadcyla medianöverlevnaden med 5,8 månader och ökar den progressionsfria överlevnaden med 50 %, jämfört med lapatinib och Xeloda². Biverkningarna blir dessutom färre när cytostatikumet frisätts direkt i cancercellerna.²

Idag är Kadcyla rekommenderat som andra linjens behandling vid metastaserad HER2-positiv bröstcancer av både NT-gruppen och Socialstyrelsen^{3,4}.

Om målet med behandlingen är förlängd överlevnad i kombination med minskad systemisk påverkan är Kadcyla vägen dit².

Referenser:

1. Kadcyla produktresumé 2014-10-23.

2. Verma S et al; EMILIA Study Group. N Engl J Med 2012;367:1783–91 (including Supplementary Appendix). [Published correction appears in: N Engl J Med 2013;368:2442].

3. NT-gruppens yttrande till landstingen gällande trastuzumab-emtansin (Kadcyla®), 2014-05-07. http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Trastuzumab-emtansin-%28Kadcyla%29-140507.pdf.

4. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård 2014 – Stöd för styrning och ledning.

Kadcyla® (trastuzumab emtansin), L01XC14, 100 mg och 160 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning, Rx, EF. **Farmakoterapeutisk grupp:** Cytostatiska/cytotoxiska medel, övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, monoklonala antikroppar. **Indikation:** Kadcyla, som monoterapi, är indicerat för behandling av vuxna patienter med HER2 positiv icke-resektabel lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som tidigare fått trastuzumab och en taxan, separat eller i kombination. Patienter ska antingen fått tidigare behandling för lokalt avancerad eller metastaserad sjukdom eller utvecklat sjukdomsrecidiv under eller inom sex månader efter adjuvant behandling. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** För ingående beskrivning av varningar och försiktigheter se www.fass.se. **Dosering:** Rekommenderad dos av trastuzumab emtansin är 3,6 mg/kg kroppsvikt administrerad som en intravenös infusion var tredje vecka. Startdosen ska administreras som en 90 minuters intravenös infusion. Om den tidigare infusionen tolererades väl kan efterföljande doser av trastuzumab emtansin administreras som 30 minuters infusioner. **Innehavare av marknadsföringstillstånd:** Roche AB, Liljeholmsstranden 5, 100 74 Stockholm, 08-7261200, www.roche.se. För fullständig produktinformation och pris, se www.fass.se. **Senaste produktresumén:** Oktober 2014.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning.

Om graviditet uppstår under pågående Kadcylabehandling eller inom 7 månader efter den sista Kadcyladosen, vänligen rapportera detta omedelbart till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se och/eller till Roche AB på telefonnummer 08-726 12 00. Ytterligare information kommer att efterfrågas vid graviditet under pågående Kadcylabehandling och under spädbarnets första levnadsår. Det kommer att hjälpa Roche att bättre förstå Kadcylas säkerhetsprofil och tillhandahålla adekvat information till sjukvårdsmyndigheter, hälso- och sjukvårdspersonal och patienter.



NY MODELL FÖR TESTNING FÖR PROSTATACANCER

Stockholm 3-studien som publicerades i Lancet Oncology hösten 2015, visar att det i en screeningsituation går att minska biopsierna vid prostatatestning med en tredjedel utan att missa cancrar med en Gleasonsumma på 7 eller högre vid första testtillfället. Modellen som kombinerar kliniska riskfaktorer, gen- och proteinbiomarkörer samt utfall av prostataundersökning kan bidra till att överdiagnostisering och överbehandling av prostatacancer minskar. **Jan Adolfsson**, docent, CLINTEC- institutionen och **Henrik Grönberg**, professor, Institutionen för Medicinsk Epidemiologi och Biostatistik, Karolinska Institutet, beskriver studien och dess resultat.

Prostatacancer är den vanligaste cancerformen och den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken hos svenska män. Totalt får cirka 10 000 svenska män en prostatacancerdiagnos varje år och ungefär 2 500 dör av sin cancer. De flesta får sin diagnos efter att man funnit att prostata specifik antigen (PSA) i blodet är förhöjt. PSA kan dock också vara förhöjt vid ofarlig prostataförstoring och vid infektioner i prostata samt i den nedre urinvägen. Vid ett förhöjt PSA går man vanligen vidare med prostatabiopsier för att leta efter en cancer. Om man har ett PSA mellan 3 och 10 ng/ml är risken att ha en prostatacancer ungefär 20 % vilket innebär att biopsierna hos flertalet män är onödiga. Detta betyder att träffsäkerheten (specificiteten) för PSA är dålig. En prostatabiopsi är inte helt utan besvär och medför också en risk för infektion med åtföljande blodförgiftning. Man ser idag en ökad antibiotikaresistens i dessa fall och sammantaget så vore det av stort värde om man kan minska behovet av att biopsiera. Känsligheten (sensitiviteten) hos PSA är hög men man finner många cancrar som är små och med låg Gleasonsumma. Man kan anta att dessa tumörer aldrig skulle hinna utvecklas till en klinisk relevant tumör under många av dessa mäns återstående levnadstid. Här kan man tala om en överdiagnostik. Då man från början inte säkert kan säga vilken tumör av de som upptäckts som kommer att bli kliniskt betydelsefull så sker också en överbehandling. Man vet inte säkert i vilken utsträckning det sker en överdiag-

nostik eller överbehandling. De män som har små tumörer blir idag allt oftare föremål för en aktiv uppföljning utan att man behandlar direkt och kan på så sätt slippa behandlingsrelaterade komplikationer. De får, å andra sidan, leva med regelbundna uppföljande undersökningar och vetskapen om att de har en cancer.

Den dåliga träffsäkerheten hos PSA och risken för överdiagnostik och överbehandling har hittills varit de bärande argumenten mot att införa en befolkningsbaserad screening för prostatacancer.

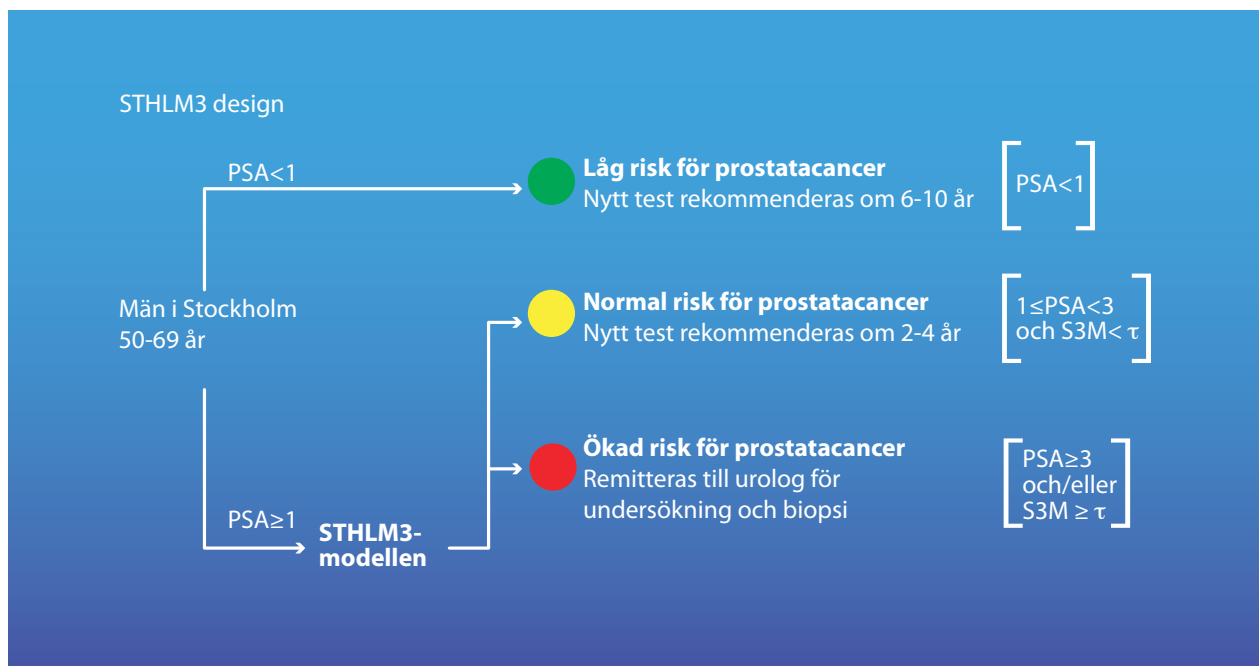
STOCKHOLM 3-STUDIEN

En del i bakgrunden till Stockholm 3-studien är en ökande ostrukturerad användning av PSA-test hos män. Exempelvis har 65 % av alla 65-åriga män i Stockholm tagit ett PSA-prov under de senast fem åren. Det tas varje år cirka 130 000 PSA prover i Stockholm som resulterar i att drygt 5 000 biopsier görs och att omkring 2 000 män får en prostatacancerdiagnos. Syftet med Stockholm 3-studien var att öka träffsäkerheten vid testning för prostatacancer utan att minska känsligheten att hitta tumörer med Gleasonsumma (GS) 7 eller högre (7+).

Nästan 146 000 män mellan 50-69 år utan känd prostatacancer i Stockholms län bjöds in till studien motsvarande ett första screeningtillfälle. Av dessa deltog 11 300 män i den del av studien där modellen utarbetades och 47 688 i den del där modellen testades fullt ut.



"Risken för överdiagnostik och överbehandling har hittills varit de bärande argumenten mot att införa en befolkningsbaserad screening för prostatacancer."



Figur 1

Den diagnostiska Stockholm 3-modellen (S3M) består av kända riskfaktorer, biomarkörer och resultatet av prostataundersökning hos urolog. I studien (figur 1) tog männen ett blodprov på en provtagningscentral och svarade på ett frågeformulär om levnadsvanor, etc. Hos alla män analyserades först PSA. Om det var under 1 ng/ml så analyserades inte resten av biomarkörpanelen medan om PSA var 10 ng/ml eller högre så rekommenderades biopsi direkt. Den nya biomarkörpanelen analyserades med andra ord bara om PSA var mellan 1 och 9,9 ng/ml. Om PSA var över 3 ng/ml. Där gjordes en prostataundersökning inkluderande ultraljud och en biopsi om det inte fanns kontraindikationer. Likaså om den i S3M beräknade risken att ha en GS7+ cancer var lika med den som vid ett PSA över 3 ng/ml så rekommenderades en undersökning av urolog.

Av de 47 688 män som deltog i den del där modellen testades, rekommenderades 7 606 att gå till en urolog och 4 947 med PSA mellan 1 och 9,9 ng/ml biopsierades. I studien utvecklades ett standardiserat biopsiprotokoll som nu blivit rutin inom urologin i Stockholm och som också föreslås i det nationella vårdprogramarbetet. Betydelsen av detta är att alla biopsier kan komma att göras enligt en och samma modell.

De riskfaktorer som ingår i S3M är ålder, familjehistoria av prostatacancer och tidigare negativ biopsi. I biomarkörpanelen ingår en genetisk score som grundar sig på 232 single nucleotide polymorphisms (SNP:ar). Vidare analyseras totalt PSA, fritt PSA, intakt PSA, humant kallikrein 2 (hK2) samt två i sammanhanget nya markörer, beta-microseminoprotein (MSMB) och macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1).

Alla markörer som identifierades i den del av studien där modellen utarbetades visade sig också bidra signifikant till utfallet i den slutgiltiga studien. Biomarkörerna analyseras på två chip, ett för SNP:arna och ett för proteinmarkörerna som utvecklats i samarbete med Thermo Fisher Scientific. Till riskfaktorerna och biomarkörpanelen lades sedan utfallet av

prostataundersökningen, palpationsfynd och prostatavolym och man får då den totala modellen.

HUVUDRESULTAT I STOCKHOLM 3-STUDIEN

- 32 % färre biopsier totalt
- Samma antal Gleasonsumma 7+ cancer
- 17 % färre Gleasonsumma 6 cancer
- 44 % färre biopsier hos män som inte visade sig ha en cancer

Om man kombinerar gen- och proteinbiomarkörer med kliniska data så kan man i PSA-intervall 1-9,9 ng/ml öka träffsäkerheten utan att minska känsligheten för att hitta prostatacancer med en GS 7+. I Stockholm 3-studien minskade antalet biopsier med totalt 32 % och med 44 % hos dem som hade en normal biopsi. Man hittade också något färre tumörer med GS6 eller mindre. De GS 6 tumörer som modellen inte upptäckte hade samtliga en total tumörlängd i biopsierna på mindre än 10 mm.

Stockholm 3-studien publicerades i Lancet Oncology hösten 2015 (Grönberg et al, Lancet Oncology 2015, e-pub 9 november).

I en hälsoekonomisk utvärdering av studien kan man se att trots att kostnaden för Stockholm 3-panelen är högre än för PSA-testet så blir ett byte till panelen minst kostnadsneutralt det vill säga totalkostnaden för diagnostiken ökar inte. Detta beror i huvudsak på att man gör färre biopsier med åtföljande färre biopsikomplikationer och i mindre utsträckning på att man finner något färre män med GS 6 cancer.

Stockholm 3-studien har en så kallad parad design, vilket innebär att hos alla män med ett PSA mellan 1 och 9,9 ng/ml har både PSA och S3M analyserats och utvärderats. Alla män som visats ha ett PSA på 3 ng/ml eller högre har remitterats för urologisk bedömning. I dagens verklighet kan man anta att så inte sker. Kan man ersätta dagens PSA-testning

När multipelt
myelom recidiverar

Kyprolis® är nu
godkänt i Europa

SVARA

med styrkan* av Kyprolis®

Nästa generation proteasomhämmare,
Kyprolisbaserad behandling (KRd), visar i
ASPIRE-studien:¹

- Djupa responser⁺
 - Varaktig effekt⁺
 - Gynnsam nytta-risk profil⁺
- Behandlingen kan fortgå tills sjukdomen
progredierar eller tills oacceptabel toxicitet^{2**}

Kyprolis® i kombination med lenalidomid och dexametason
är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna
patienter som tidigare har fått minst en behandling²

Kyprolis® (carfilzomib) R_x, EF, ATC: L01XX45. 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning.
Indikation: Kyprolis® i kombination med lenalidomid och dexametason är indicerat för
behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en
behandling. För fullständig information vid förskrivning samt produktresumé, Amgen
november 2015, www.fass.se

Referens: 1) Stewart AK et al. N Engl J Med 2015;372:142–152

2) Kyprolis® (carfilzomib) Produktresumé, Amgen november 2015, www.fass.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning

*Signifikant förbättring i median progressionsfri överlevnad med KRd.¹

¹ASPIRE-studien visade att nästan 1 av 3 patienter uppnådde CR (32 % med KRd vs 9 % med Rd; deskriptivt P<0,001). Median PFS var mer än 2 år för KRd (26,3 månader vs 17,6 för Rd; P = 0,0001). Andel patienter som avbröt behandlingen pga biverkningar var likvärdiga i KRd och Rd-armen (15,3 % vs 17,7 %) ^{1,2}

²Behandling med KRd i mer än 18 cykler bör grundas på en individuell bedömning av nytta mot eventuell risk för patienten med fortsatt behandling (begränsad data avseende tolerabilitet och toxicitet efter 18 cykler)².

AMGEN®

Gustav III:s Boulevard 54, 169 27 Solna, www.amgen.se
NB-PS-CARF-1115-118634f

Kyprolis®
(carfilzomib)

med en strukturerad S3M, det vill säga att alla som uppnår en risknivå för Gleason 7+ cancer som motsvarar den som man optimalt kan uppnå med PSA 3 ng/ml, så kan man antagligen undvika fler biopsier än vad som gjordes i studien. Därmed kan man ytterligare minska kostnader och risk för biopsikomplikationer jämfört med idag. Studien fortsätter i så måtto att man följer användningen av PSA i gruppen som deltagit och även utvecklingen hos de män med GS 6 cancer som inte hade hittats med S3M.

FRAMTIDA UTVECKLING

Sammanfattningsvis så har studien visat att S3M ökar den diagnostiska specificiteten i PSA-intervall 1-9,9 ng/ml med totalt en tredjedel färre biopsier utan att antalet tumörer med GS 7+ påverkas och man minskar antalet små GS 6 tumörer som hittas något. Därmed minskar risken för både biopsikomplikationer och överdiagnostik. Hur detta ska användas är ännu inte klart. Testet som sådant löser inte den situation med vild screening som vi idag har på många håll i Sverige. För att göra detta krävs en strukturerad testning och kanske framför allt en strukturerad uppföljning av de test som tas så att alla män med positiva test, vare sig det är PSA eller Stockholm 3-panelen, får en adekvat uppföljning. De nya kunskaperna som framkommit på olika områden inklusive de från Stockholm 3-studien är på förslag att bedömas i en uppdatering av Socialstyrelsens rekommendation om screening för prostatacancer.

En begränsning med Stockholm 3-studien är att den bara är gjord på svenska män. En likande studie är planerad i norra Kalifornien där män med mer varierad etnicitet kommer att ingå. Studien görs som ett samarbete mellan Kaiser Permanente, en sjukvårdsorganisation i Kalifornien, och Thermo Fisher Scientific.

Det återstår att pröva S3M i klinisk praxis. Man kan anta att även om man byter PSA mot S3M i klinisk praxis utan att införa en formell screening finns mycket att vinna. I första hand färre biopsier och därmed färre biopsikomplikationer.

Likaså, vare sig man använder S3M i en screening eller i klinisk diagnostik, kan man i en framtid tänka sig att man utifrån resultatet går vidare till en magnetkameraundersökning och eventuellt biopsi för att ytterligare minska antalet biopsier och skärpa diagnostiken. En sådan studie baserad på S3M startas i Stockholm 2016.

ETT STORT TACK TILL ALLA SOM VARIT MED

Studien hade inte kunnat genomföras utan en stor solidarisk ansträngning från många personer;

- I första hand alla de 58 818 män som deltog i studiens olika faser
- Carin Cavalli-Björkman, Britt-Marie Hune, Astrid Björklund och Camilla Björk som skötte den praktiska sam-

ordningen och svarade på mängder med telefonsamtal från män och läkare samt höll ordning på alla uppgifter och data

- Mark Divers, Anki Carman, Amina Said, Tove Rylander Rudqvist, Susanne Johansson, Ulrika Bolin, Anette Hellman vid KI Biobank samt Staffan Bergh, Emma Ridell, Peter Arnelöv, Cecilia Agardh, Carita Björkman, Eva Buren och Camilla Lagerberg som tog hand om alla prover

- Peter Matha, Johan Saak, och Carina Ritzmo Karolinska Universitetslaboratoriet för organisation och hantering av provtagning vid de drygt 60 olika provtagnings-centralerna runt om i Stockholms län

- Alla öppenvårdsurologer som tog hand om männen och utförde alla drygt 7 000 biopsier. Följande urologer gjorde 100 eller fler biopsier, Olof Jansson, Magnus Annerstedt, Dushanka Kristiansson, Håkan Ageheim, Christer Kihlfors, Anders Hallin, Magnus Törnblom, Ulf Bergerheim, Henrik Zetterquist, Xiaolei Fang, Carl-Gustav Nettelbladt, Bo Jacobsson, Caroline Elmér, och Mikael Lagerkvist

- Unilabs AB i Stockholm med Marie Julin, Christer Kjällström, Katariina Forsberg, Anne Udo och Histocenter AB i Göteborg med Kristina Räftegård för omhändertagandet av de över 80 000 biopsikolvarna för patologisk bedömning och ett speciellt tack till Helena Hermelin vid Laboratoriemedicin i Falun

- Thermo Fisher Scientific med Per Matsson och Thermo Fisher Scientific team i Uppsala samt Peter Jacobs & the Quant Studio team i Europa och Kalifornien

- STHLM3:s Scientific Advisory Board med Peter Albertsen, Freddie Hamdy, Ian Thompson, Kenneth Muir, Jan-Erik Damber, Jonas Hugosson and Anders Bjartell.

FINANSIERING AV STUDIEN

Stockholm-3-studien har finansierats av Stockholms läns landsting (Catarina Andersson-Forsman, Anna Starbrink, Lars-Joakim Lundkvist och Ann-Charlotte Eklöf).

BINDNINGAR OCH JÄV

Henrik Grönberg har fem diagnosrelaterade patent under behandling, har patentansökningar licensierade till Thermo Fisher Scientific och kan komma att erhålla royaltys från försäljning relaterade till dessa patent. Martin Eklund finns med på fyra av dessa patentansökningar. Karolinska Institutet samarbetar med Thermo Fisher Scientific kring utveckling av teknologi i anslutning till S3M. Övriga i studiegruppen har inte redovisat några bindningar eller jäv.

För STOCKHOLM-3-studiens studiegrupp; Marcus Aly, Tobias Nordström, Peter Wiklund, Yvonne Brandberg, James Thompson, Fredrik Wiklund, Johan Lindberg, Mark Clements, Lars Egevad och Martin Eklund.

JAN ADOLFSSON, DOCENT, CLINTEC-INSTITUTIONEN, KAROLINSKA INSTITUTET, JAN.ADOLFSSON@KI.SE



HENRIK GRÖNBERG, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK EPIDEMIOLOGI OCH BIOSTATISTIK, KAROLINSKA INSTITUTET, HENRIK.GRONBERG@KI.SE



Fotograf: Stefan Zimmerman

Effektivt behandlingsalternativ för tidigare behandlade patienter med KLL och FL¹⁻³

- ZYDELIG® (idelalisib) är först i läkemedelsklassen perorala PI3Kδ-hämmare och har en påvisad effekt vid tidigare behandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och follikulärt lymfom (FL)¹⁻³
- ZYDELIG har en godtagbar biverkningsprofil vid behandling av patienter med vissa former av B-cells cancer⁴

Ingår i
läkemedels-
förmånen

ZYDELIG är i kombination med rituximab avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL):¹

- som har fått minst en tidigare behandling eller
- som första linjens behandling vid förekomst av 17p-deletion eller *TP53*-mutation hos patienter som inte är lämpliga för kemoimmunterapi.¹⁻³

ZYDELIG är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med follikulärt lymfom (FL) som är refraktärt mot två tidigare behandlingslinjer.

▼ **Zydelig®** (idelalisib), Rx, F, 100/150 mg filmdragerade tabletter. Cytostatiska/cytotoxiska medel (L01XX47). **Indikationer:** Zydelig är i kombination med rituximab avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst en tidigare behandling eller som första linjens behandling vid förekomst av 17p-deletion eller *TP53*-mutation hos patienter som inte är lämpliga för kemoimmunterapi. Zydelig är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med follikulärt lymfom (FL) som är refraktärt mot två tidigare behandlingslinjer. **Varningar och försiktighet:** ALAT, ASAT och totalt bilirubin måste kontrolleras hos alla patienter varannan vecka under de första 3 behandlingsmånaderna och därefter på klinisk indikation. Om förhöjningar av ALAT och/eller ASAT av grad 2 eller högre observeras, måste patienten kontrolleras varje vecka till dess att värdena återgår till grad 1 eller lägre. Fall av allvarlig läkemedelsrelaterad kolit förekommer relativt sent (månader) efter behandlingsstart, ibland med snabb försämring, men avklingade inom några veckor vid doseringsavbrott och insättande av symptomatisk behandling (t.ex. antiinflammatoriska läkemedel såsom enteroberedningar av budesonid). Patienter med allvarliga lunghändelser som inte svarar på konventionell antimikrobiell behandling ska bedömas avseende läkemedelsinducerad pneumonit. Vid misstanke om pneumonit bör behandling med idelalisib avbrytas och patienten behandlas i enlighet därmed. Behandlingen måste sättas ut vid måttlig eller allvarlig symptomatisk pneumonit. Samtidig administrering av Zydelig och måttliga eller starka CYP3A-inducerare bör undvikas. Samtidig behandling med CYP3A-substrat med allvarliga och/eller livshotande biverkningar bör undvikas och alternativa läkemedel som är mindre känsliga för CYP3A4-hämning om möjligt användas. Ökad övervakning av biverkningar rekommenderas hos patienter med nedsatt leverfunktion. Försiktighet ska iakttas vid administrering av Zydelig till patienter med aktiv hepatit. Behandling med Zydelig måste sättas ut vid hudutslag av grad 3 eller 4. Fertila kvinnor måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med idelalisib och under 1 månad efter avslutad behandling. Zydelig 100 mg innehåller azofärgämnet para-orange (E110), som kan orsaka allergiska reaktioner. **Graviditet och amning:** Zydelig rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Amning ska avbrytas under behandling med Zydelig. **Ytterligare information:** Vid förskrivning och för aktuell information om förpackningar se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 07-2015. Zydelig ingår i Läkemedelsförmånen (generell subvention) sedan 25-02-2015. AUP: 34 997 kr (se www.tlv.se).

▼ Detta läkemedel är för närvarande föremål för utökad övervakning.

Referenser:

1. ZYDELIG® SmPC, 07/2015. 2. Furman RR, et al. N Engl J Med. 2014;370(11):997-1007. 3. Gopal AK, et al. N Engl J Med. 2014;370(11):1008-1018. 4. Fruman DA, et al. N Engl J Med. 2014; 370(11):1061-1062.

Zydelig® ▼
(idelalisib)



GILEAD | Gilead Sciences | Hemvårnsgatan 9, 171 54 Solna | Tel: 08 505 71 800 | Fax: 08 505 71 801



SOTA-MÖTE EPITELIAL OVARIALCANCER

Många perspektiv på Sverige första SOTA

I november i fjol genomfördes Sveriges första SOTA-möte (State Of The Art) på området epitelial ovarialcancer. Ett 70-tal experter från de flesta fält inom den gynekologiska cancervården samlades under en heldag i Stockholm för en multidisciplinär diskussion kring de senaste och kommande rönen på området. **Fredrik Hultgren** var på plats för att bevaka mötet på uppdrag av arrangören Roche. Här följer hans redogörelse av vad som presenterades och diskuterades under dagen.

Sammanlagt nio föreläsare varav två inbjudna från England gick under dagen igenom de senaste fynden gällande best practice inom ovarialcancervård, diagnostik och vilka nya möjligheter som står för dörren. I tur och ordning avhandlades bilddiagnostik, patologi, prevention, gentestning, screening, psykosociala aspekter av genetisk testning, kirurgi och slutligen läkemedelsbehandling.

Eftersom deltagarna representerade så många olika specialiteter blev diskussionerna många och infallsvinklarna på problembilder som målades upp likaså. Just helheten och det breda perspektivet var något som många deltagare och föreläsare lyfte fram som det kanske mest positiva med ett multidisciplinärt möte.

DET NYA INTE ALLTID DET BÄSTA INOM BILDDIAGNOSTIK

Mötet inleddes med en föreläsning av Henrik Leonhardt, radiolog vid bild- och interventionscentrum på Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Han berättade att MRT med diffusion i dag helt rättmätigt används rutinmässigt för att karaktärisera de adnexexpansiviteter som efter primärmetoden transvaginalt ultraljud fortfarande är oklara, och att tillförlitligheten kring att skilja maligna från benigna tumörer är väldigt hög. Metoden kan även användas som helkroppsundersökning för att påvisa metastaser, också där med en hög tillförlitlighet. Vad gäller framtida radiologiska metoder förklarade Henrik Leonhardt att även om PET-MRT nu installeras på

obstetrik vid Karolinska Universitetssjukhuset, fortsatte sedan med en dragning kring huruvida markören HE4 och markörtestet ROMA fungerar som hjälp för att karaktärisera adnextumörer vid ultraljudsundersökning. Hennes slutsats var, kanhända något förvånande, att HE4 och ROMA inte visat sig bidra med särskilt mycket i dagsläget, utan att de mer grundläggande metoderna vid gynekologiskt ultraljud fortfarande är de som fungerar bäst för att bedöma malignitet. Metodikerna "simple ultrasound rules" och "pattern recognition" är vad som rekommenderas för såväl vana som ovana undersökare. För en van undersökare har också subjektiv bedömning mycket hög tillförlitlighet. Markörer såsom CA-125 och HE4 som tillägg till

ovarialcancer vid -möte

Vetenskaplig kommitté för SOTAMötet var Pernilla Dahm-Kähler, överläkare och gynekologisk tumörkirurg vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg samt Elisabeth Åvall Lundqvist, professor i gynekologisk onkologi i Linköping. De båda fungerade även som moderatorer under dagens diskussioner.

olika håll i Sverige, ska man i dagsläget inte nödvändigtvis sätta all sin tillit till metoden just inom området ovarialcancer. Det behövs fortfarande mer forskning för att finna metodens plats.

Elisabeth Epstein, docent och överläkare vid sektionen för gynekologi och





ultraljudsspecialistens bedömning förbättrar inte, utan snarare försämrar diagnosen och är ingen hjälp vid svårbedömda resistenser, menade Elisabeth Epstein. Det återstår dock att visa om ROMA och HE4 kan förbättra diagnosen för mindre vana undersökare, men där finns i det dagsläget inga tydliga vetenskapliga belägg för att så är fallet.

OVARIALCANCER INTE EN MEN FLERA CANCRAR

Nästa punkt på det digra programmet hade titeln "att förstå epitelial ovarialcancer" och hölls i av Joseph Carlson, docent och överläkare i klinisk patologi och cytologi vid Karolinska Universitetssjukhuset och KI. Han berättade hur man nu börjar förstå att ovarialcancer egentligen är ett samlingsnamn för flera olika tumörformer som skiljer sig på i princip alla tänkbara sätt: genes, biologi, histopatologi, prognos och – inom en snar framtid – även behandling. En annan intressant aspekt som Joseph berörde är att man nu vet att en stor del av högggradigt serös cancer egentligen uppstår i äggledarna och inte alls i äggstockarna, något som också har ändrat synen på prevention.

Just prevention var också nästa punkt under dagen, där Henrik Falconer, docent vid Karolinska Institutet samt över-

läkare och sektionschef för malign gynekologisk kirurgi vid Karolinska Universitetssjukhuset, berättade om strategier för att minska förekomsten av ovarialcancer. Att ovarialcancer till största delen verkar uppstå i just äggledarna innebär att dagens strategi är att kvinnor med hög risk, bärare av muterad BRCA-gen erbjuds salpingektomi, det vill säga borttagande av äggledarna. Men Henrik Falconers forskning visar att salpingektomi även i den samlade populationen minskar risken för ovarialcancer med cirka 65 procent. Frågan i dag är när och till vilka som sjukvården ska erbjuda detta ingrepp i profylaktiskt syfte.

SCREENING – FRÅN RISKBEDÖMNING TILL VERKTYG FÖR BEHANDLING

Åke Borg, professor i experimentell onkologi vid Lunds Universitet, fortsatte sedan med en föreläsning om de senaste rönen rörande gentestning och Next generation sequencing. Hans främsta budskap var att screening för BRCA1- och BRCA2-germlinmutationer gått från att tidigare mest ha haft betydelse för riskbedömning vid familjär bröst- och ovarialcancer (rådgivning, uppföljning, prevention) till att nu även kunna påverka behandlingen av de cancerdrabbade patienterna avseende såväl kirurgi som farmakologisk behandling.

För det senare ändamålet innefattar screeningen även tumörvävnad för somatiska mutationer och inte enbart de nedärvda. Han underströk även vikten av att man för modern tumörscreeningen på klinikerna samlar färskfrusen vävnad för testning, något som ger bättre analysresultat med den nya sekvenseringsmetodiken jämfört med formalinfixerad vävnad som i dag är vanligast förekommande.

Gentestning var även något som nästa talare uppehöll sig vid, men ur ett annat perspektiv, nämligen frågan om screening – vilka ska selekteras, hur ska rådgivning ske och hur testar man bäst? Susanne Malander, överläkare vid onkologiska kliniken på Skånes Universitetssjukhus i Lund, menade att det finns två huvudorsaker till varför vården genomför screening för BRCA-mutation hos kvinnor med ovarialcancer. Dels då man på så vis selekterar vilka som har nytta av de nya målstyrda behandlingarna och dels för att upptäcka om mutationen är ärftlig, för att på så sätt kunna förebygga insjuknande och på sikt få ner dödligheten i ovarial- men även bröstcancer. Susanne Malander underströk även att det i dag finns ett stort mörkertal vad gäller ärftlighet. Den går att påvisa trots att kvinnorna inte rapporterat någon familjehistoria på bröst- eller ovarialcancer. Om sjukvården kan kartlägga germline

STATE OF THE ART (S)

Epitelial Ovarialcancer

25 NOVEMBER 2016



Elisabeth Åvall Lundqvist och Pernilla Dahm-Kähler

BRCA-status hos denna patientgrupp så kommer många kvinnoliv att räddas, hävdade Susanne Malander. Hon höll även med Åke Borg om att det för att framgångsrikt kunna screena är mycket viktigt att rutiner läggs om så att färsk tumörvävnad kan testas.

ONKOGENETISK VÄGLEDNING VIKTIGT

Även Marie Stenmark Askmalm, docent och överläkare vid genetiska kliniken i Lund, berörde screening under sin föreläsning, men då ur patientperspektivet och de psykosociala aspekterna av genetiska tester. Marie menade att den onkogenetiska vägledningen är oerhört viktig ur ett psykosocialt perspektiv. Genom att se patienten/människan i sitt sammanhang så kan sjukvården bättre hjälpa patienten att fatta beslut som hon annars inte hade vågat eller kanske förstått vikten av. En person som bättre förstår vilka risker eller icke risker man står inför, vilka möjligheter det finns till genetisk testning, resultaten av dessa samt förstår effekterna av att tidigt upptäcka sjukdom eller helt förebygga sjukdom och får stöttning i sina reaktioner, mår sannolikt bättre både fysiskt och psykiskt, menade Marie. Det här förhållandesättet kräver dock lyhördhet, kunskap och vana hos sjukvårdspersonal och att sjukvården behöver förstå att man inte

bara har hand om en enskild individ utan även dennes släkt, något som man inom vården generellt sett är ovan vid.

INTERNATIONELLA PERSPEKTIV

De två gästföreläsarna, för dagen influgna från London, avslutade SOTA-mötet med föreläsningar om de senaste kirurgiska respektive farmakologiska framstegen och best practice utifrån ett internationellt perspektiv.

Professorn i onkologisk kirurgi Christina Fotopoulou vid West London Gynaecological Cancer Center och Ovarian Cancer Action Research Centre vid Imperial College i London var inbjuden för att berätta om sin syn på state of the art vid gynonkologisk kirurgi.

Sammanfattningsvis menade Christina Fotopoulou att kirurgin av avancerad ovarialcancer på senare år tagit stora steg mot en ökad radikalitet. Den högre graden av makroskopisk tumörfrihet och förbättrad överlevnad som i dag är möjlig att uppnå är i stor utsträckning beroende av en ökad specialisering och kirurgisk expertis samt att kirurgin utförs vid center med stora resurser. Av den an-

ledningen förespråkade Christina Fotopoulou en centralisering, eller nivåstrukturer, av den kirurgiska vården vid avancerad ovarialcancer.

De stora framsteg som skett och nu sker på läkemedelssidan med individualiserad och målinriktad behandling ställer kirurgin inför stora utmaningar samtidigt som de öppnar upp möjligheter, menade Christina. Å ena sidan ställs det större krav på kirurgin i och med tidigare icke förekommande komplikationer kopplade till behandlingarna, samtidigt som det i och med bättre postoperativa läkemedelsalternativ gör det möjligt att trycka fram gränserna för kirurgin ytterligare.

Sista talare för dagen var Susana Banerjee, medicinsk onkolog och forskningsledare för gynekologiska enheten vid Royal Marsden i London, som talade om de stora framsteg som gjorts under senare år, och som inom en snar framtid väntas, på ett område där utvecklingen för de farmakologiska behandlingsmöjligheterna under lång tid stått still. Främst nämnde hon hur angiogeneshämmaren bevacizumab genom sitt godkännande för behandling av ovarialcancer inneburit det första egentliga genombrottet på området på många år, och även hur den nyligen godkända PARP-hämmaren kommer att betyda mycket för patienter med BRCA-muterad ovarialcancer.

Även andra lovande terapier som med stor sannolikhet står i begrepp att introduceras på området ovarialcancer berördes av Susana Banerjee. Främst MEK-hämmare vid låggradig serös ovarialcancer och olika former av immunterapi såsom tyrokinashämmare. Att den onkologiska behandlingsarsenalerna inom ovarialcancer står i begrepp att inom ett antal år utökas med så pass många målinriktade terapier ställer stora krav på vårdkedjan, menade Susana Banerjee. Främst poängterade hon vikten av att mutationstestning, företrädesvis BRCA, införs i klinisk rutin där så inte redan är gjort, för att på så sätt underlätta viktiga behandlingsbeslut för en alltmer individualiserad vård av ovarialcancer.

FREDRIK HULTGREN JOURNALIST





"Patienter med spridd melanom-sjukdom har nytta av behandling med flera läkemedel i kombination."

En omfattande kartläggning av det genomiska landskapet vid primära och metastaserade melanom. Ny forskning om UVstrålningens betydelse för utveckling av melanom och positiva resultat av kombinationsbehandlingar var några av de nyheter som presenterades på Society of Melanoma Research (SMR) Congress 2015. **Johan Hansson**, Professor, överläkare, Kliniken för onkologi och patologi, Karolinska universitetssjukhuset berättar.

Nyheter inom MELANOMFORSKNING

Den årliga SMR Kongressen sammanfattar aktuell forskning inom preklinisk, translationell och klinisk melanomforskning. I år gick den av stapeln den 18-21/11 2015 i San Francisco. Konferensen återspeglar den snabba utvecklingen av ny forskning vid melanom och blir alltmer intressant. Årets konferens i San Francisco samlade över 900 deltagare.

De senaste 4-5 åren har många nya läkemedel för att behandla avancerat melanom godkänts i Sverige. Detta inkluderar både målsökande behandling med vemurafenib och dabrafenib (BRAF hämmare), trametinib och cobimetinib (MEK hämmare) samt kombinationsbehandling med dabrafenib och trametinib. Dessutom har nya immunologiska behandlingar införts med så kallade check-pointinhibitorer: ipilimumab (anti-CTLA4 antikroppar), nivolumab och pembrolizumab (anti-PD1 antikroppar) och FDA godkände nyligen ipilimumab som adjuvant behandling av patienter med stadium III melanom. I december 2015 godkändes även för första gången ett onkolytiskt genmodifierat virus talimogene laherparepvec (T-VEC) i Europa för behandling av disseminerat melanom.

MOLEKYLÄR KLASSIFICERING AV HUDMELANOM

Tidigare under året presenterades i tidskriften Cell data om melanomtumörer från det omfattande projektet The Cancer Genome Atlas (TCGA) Network.

Denna var den mest citerade studien under SMR-konferensen. Studien, Genomic classification of cutaneous melanoma, är av stor betydelse eftersom den representerar den mest omfattande kartläggningen av det genomiska landskapet vid primära och metastaserande melanom hittills. Baserat på analys av DNA, RNA och proteiner som uttrycks i dessa tumörer indelas melanom i 4 biologiska grupper baserat på deras mutationer, så kallade "driver onkgener". Dessa är av central betydelse för tumörutveckling och progression: BRAF-muterade, RAS-muterade, NF1-muterade och trippel-vildtyp. De fyra genomiska subtyperna är även av betydelse för val av målsökande behandling, men tycks inte vara starkt kopplade till prognos. Däremot har transkriptom- och proteom-analyser visat att patienter vars tumörer uttrycker immunrelaterade gener och LCK protein (markör för T celler) har en bättre prognos. Det är sannolikt att denna molekylära klassifikation utgör en grundsten för en mer omfattande molekylär klassifikation som kan bli av stor relevans för hur vi designar och analyserar data från kliniska studier framöver.

Alan H Shain, från San Francisco, presenterade nyligen publicerade resultat om molekylär evolution av melanomtumörer². Författarna har dissekerat och sekvenserat 150 olika områden från 37 paraffinfixerade primära melanom. De kunde identifiera olika områden i varje tumörbiopsi: områden med benignitets nevus, med "intermediär" prekursor för

ändring samt med fullt utvecklat melanom. De kunde se att solitära BRAF V600E mutationer hittades endast i områden med benignt nevus medan områden som klassificerades som intermediära dessutom kunde uppvisa NRAS mutationer eller mutationer i andra drivergener. I majoriteten av de intermediära prekursor-lesionerna och i områden med in situ melanom sågs mutationer i TERT (telomeras revers-transkriptas), vilket stödjer att detta är vanliga och tidigt uppträdande förändringar i melanocytära tumörer. Inaktivering av båda CDKN2A allelerna är däremot ett senare fenomen som förekommer enbart i invasiva melanom. Mutationer i PTEN och i TP53 hittades enbart i primära lokalt avancerade melanom med ökad tumörtjocklek över 1 mm. Totala antalet påvisade mutationer ökade successivt från benigna nevi, via intermediära områden till invasiva melanom, vilka har den högsta frekvensen punktmutationer av alla typer av maligna tumörer. Majoriteten av mutationerna visade tydliga UV-signaturer överensstämmande med att de är resultat av UV-skador i DNA. Detta bekräftar att UV-strålning har en effekt för både tumörinitiering och tumörprogression vid melanom. Däremot sågs ett ändrat antal genkopior enbart i invasiva melanom, vilket således kan utgöra en molekyllär markör för fullt utvecklade melanom.

PREDIKTIVA MARKÖRER

Vid konferensen presenterades studier med fokus på att förstå tumörbiologin och mekanismer bakom terapirespons och resistens. Det finns ett starkt intresse för att utveckla prediktiva biomarkörer/genomiska signaturer för målsökande behandling och immunoterapi. Målet är att kunna ge rätt behandling till rätt patient och förstå hur man skall kunna kombinera olika behandlingsalternativ för att få optimalt terapisvar och motverka resistensutveckling.

Ett exempel på detta är en studie presenterad av P-L Chen, från Houston, angående prediktiva markörer vid immuncheckpoint terapi. Man redovisade ett material där man tagit biopsier från melanomtumörer hos 53 patienter före och under behandling med ipilimumab. Man har tittat på gen- och proteinuttryck i dessa tumörer och jämfört pa-

tienter som har svarat, respektive inte svarat på behandling. Resultaten, som behöver konfirmeras i prospektiva studier, antyder att analys tidigt efter behandlingsstart med en panel av gener och proteiner (PD1, PDL1, LAG-3, CD8, CD4, PDL1) skulle kunna vara relevant som prediktiv markör.

Cirkulerande tumör DNA (ctDNA) i blod studeras allt mer som prediktiv markör. A Lee (Sydney) presenterade en studie där mutationsspecifikt DNA från 30 patienter med BRAF, NRAS, CKIT muterade tumörer analyserades före och under behandling med pembrolizumab (anti PD-1 antikropp). Man fann att avsaknad av påvisbart ctDNA vid behandlingsstart patienter var signifikant korrelerat till bättre tumörrespons 8 av 9 patienter (89 %), likaså var försvinnande av påvisbart ctDNA vecka 6 signifikant korrelerat till tumörrespons hos 7 av 8 patienter (88 %), medan ingen respons observerades hos övriga 10 patienter som hade kvarvarande ctDNA 6 veckor efter behandlingsstart. Dessa preliminära data talar för att ctDNA kan komma att vara användbart vid monitorering av patienter under immunterapi.

”Det finns ett starkt intresse för att utveckla prediktiva biomarkörer.”

KLINISKA STUDIER AV IMMUNTERAPI VID MELANOM

Anti-PD-1 antikroppar

Victoria Atkinson, från Sydney, presenterade uppdaterade data från den randomiserade fas III studien CheckMate-066. I studien randomiserades 418 patienter med avancerat BRAF-vildtyp melanom mellan första linje behandling med anti-PD-1 antikroppen Nivolumab versus DTIC. Tidigare hade publicerats

att överlevnad vid 1 år var bättre för nivolumab³. Nu presenterades att 2-års överlevnad med nivolumab var 58 % jämfört med 27 % för DTIC. Efter 15.1 månaders median-uppföljning hade medianöverlevnad ännu inte uppnåtts för patienter som fått nivolumab medan den var 11,2 månader i DTIC armen (HR, 0,43; 95 % CI, 0,33 - 0,57; P < 0,001). Dessutom redovisades att 13 % av patienterna från DTIC armen fått behandling Nivolumab efter progression, vilket kan ha förlängt överlevnaden i kontrollarmen. Median progressionsfri överlevnad var 5,4 månader med nivolumab versus 2,2 månader för DTIC (HR, 0,42; 95 % CI, 0,32 - 0,53; P < .001). Total responsfrekvens var 42,9 % med nivolumab jämfört 14,4 % med DTIC. Kompletta respons uppnåddes i 11 % av patienterna med nivolumab jämfört med 1 % för DTIC. Man såg många patienter med oväntat långa responser vid behandling med nivolumab och det tycks som att kurvan har nått en plattå. Biverkningsprofilen var bättre för Nivolumab jämfört med DTIC med grad > 3 biverkningar hos 13 % av patienter som fick Nivolumab versus 17 % av dem som fick DTIC. Vidare uppföljning av överlevnad kommer att visa långtidseffekterna av behandling med anti-PD-1 antikroppar.

KOMBINATIONSTERAPIER

Flera studier undersökte kombinationsterapi med anti-PD-1 hämmare och andra immunstimulerande läkemedel. Omid Hamid från Los Angeles presenterade preliminära data från Keynote-037, en fas I/II studie med epacadostat (IDO-1 hämmare) kombinerad med anti-PD-1 antikroppen pembrolizumab hos patienter med avancerat melanom. Total responsfrekvens var 53 % (varav 3 var kompletta remissioner). Sjukdomskontroll (komplett/partiell respons samt stabil sjukdom) med kombinationsbehandlingen var 74 %. Detta är dock mycket tidiga resultat från bara 19 patienter. Data för överlevnad och progressionsfri överlevnad finns inte ännu. Behandlingsrelaterade biverkningar överensstämde med tidigare rapporter för pembrolizumab, men där fanns ingen grad 4 biverkning eller dödsfall med kombinationen. En randomiserad fas III-studie för att undersöka kombinationen som första lin-

jens behandling jämfört med enbart pembrolizumab hos patienter med avancerat melanom skall starta under 2016.

Georgina Long, från Sydney, presenterade resultaten av MASTERKEY- 265, en fas Ib studie med pembrolizumab kombinerad med intratumorala injektioner av talimogene laherparepvec, ett onkolytisk genmodifierat herpesvirus, även kallat T-VEC. T-VEC är den första onkolytiska immunoterapi som godkänts av FDA och EMA i Europa. Denna kombination visade en total responsfrekvens på 56 % (varav 2 kompletta remissioner) i 16 patienter med tidigare obehandlat avancerat melanom. Dessutom hade ytterligare 13 % av patienterna stabil sjukdom (totalt var sjukdomskontroll ca 69 %). Data om överlevnad och progressionsfri överlevnad presenterades inte. Biverkningar var huvudsakligen av grad 1 och 2 och ingen dosbegränsande biverkning rapporterades. En dubbelblind fas III-studie med kombinationen planeras att starta 2016.

Georgina Long presenterade även resultat från Keynote-029 som inkluderade 72 patienter med avancerat melanom som följdes under 18 veckor. Patienterna behandlades med pembrolizumab 2 mg/kg och med låg dos ipilimumab (1 mg/kg). Ingen patient hade behandlats med immunoterapi tidigare. Bland behandlingsnaiva patienter (n = 63), var total responsfrekvens 57 % (4 % komplett remission). Bland dem som tidigare hade behandlats var responsfrekvensen lägre, 44 %. Sjukdomskontroll (responders plus stabil sjukdom) uppnåddes hos 79 % av patienterna. Mer än 90 % av patienterna upplevde behandlingsrelaterade biverkningar och 22 % bedömdes som allvarliga. Inga behandlingsrelaterade dödsfall har inträffade. Cirka en tredjedel av patienterna avbröt behandlingen, 19 % på grund av progression och 10 % på grund av biverkningar. Båda dessa studier bekräftade att kombinationsbehandling med anti PD-1 antikroppar och ytterligare immunläke-

medel kan vara tolerabel och leda till höga responsnivåer

KLINISKA STUDIER AV MÅLSÖKANDE BEHANDLING

Sandra Horning från Genentech presenterade uppdaterade resultat från den randomiserade fas III studien CoBRIM där cobimetinib (MEK hämmare) plus vemurafenib jämförts med vemurafenib ensam hos tidigare obehandlade patienter med BRAFV600-muterad avancerad melanomsjukdom⁴. 495 patienter randomiserades till behandling med vemurafenib plus cobimetinib (n = 247) eller vemurafenib plus placebo (n = 248). I de uppdaterade resultaten var median överlevnad 22,3 månader med kombinationen jämfört med 17,4 månader med vemurafenib ensamt (HR, 0,70; 95 % CI, 0,55–0,90; P = 0,005). 1-års respektive 2-årsöverlevnad med kombinationen var 74,5% och 48,3%. Median progressionsfri överlevnad med kombinationen var 12,3 månader jämfört med 7,2 månader

**Hur säkerställer du att dina patienter tar sitt
läkemedel på rätt sätt?**

www.medicininstruktioner.se



**Instruktionsfilmer inom mer än 30 terapiområden
– pålitligt stöd 24 timmar om dygnet**

Vill du ha påminnelsekort till dina patienter?
Sänd ett mail till info@medicininstruktioner.se
Vi skickar dem kostnadsfritt till er klinik.



för enbart vemurafenib (HR, 0,56; $P < 0,001$). Total responsfrekvens med kombinationen var 69,6 % jämfört med 50 % för vemurafenib enbart. Den kompletta responsfrekvensen i kombinationsarmen var 15,8 % jämfört med 10,5 % med vemurafenib och placebo ($p < 0,001$). Mediandurationen för svar var 13,0 månader jämfört med 9,2 månader, med kombinationsbehandling respektive vemurafenib med placebo. Kombinationsbehandlingen gav färre rapporterade hudbiverkningar: skivepitelcancer 3 % vs 11 %, och keratoakantom $< 1\%$ mot 8 %. Behandlingsrelaterade behandlingsavbrott i kombinationen och kontrollgrupperna var likartade vid 13 % respektive 12 %. Det inträffade sex dödsfall i samband med biverkningar i cobimetinib armen och tre i kontrollgruppen.

Georgina Long från Sydney, presenterade även en poolad analys av kombinerade resultat av fas-I-II studier och två randomiserade fas-III kliniska prövningar med över 600 patienter som behandlats med kombinationen dabrafenib + trametinib, med en median uppföljningstid på 20 månader^{5,6}. Totalt var 1-års överlevnad 74 % och 3-år överlevnad 53 %. Man analyserade kliniska faktorer som är kända för att vara förknippade med prognos vid melanom. Efter multivariat analys, fann man totalt fyra signifikanta faktorer som oberoende påverkade överlevnad och progressionsfri överlevnad: LDH, ECOG performance status, antalet organ med melanometastaser samt kön. Patienter med normala LDH-nivåer och med melanometastaser i färre än 3 organ utgjorde ca 38 % av patienterna och hade en 1-års överlevnad på 90 % och en 3-års överlevnad på 70 %. Dessa patienter visade också en progressionsfri överlevnad på 68 % vid 1 år, 46 % vid 2 år och 42 % vid 3 år. Patienter med de högsta LDH nivåerna ($> 2 \times$ över referensvärdet) hade en progressionsfri överlevnad på endast 8 % efter 1 år samt 2 % efter 2-3 år. I multivariat analys, var LDH också en stark prediktiv faktor för total överlevnad. Patienter med en normal LD och färre än

tre metastasorgan hade en 1-års överlevnad på 90 %, 2-års överlevnad på 75 % och 3-års överlevnad på 70 %. De med de högsta LD nivåerna ($\geq 2 \times$ över referensvärdet) hade en 1-års överlevnad på 40 % och 2-3 års överlevnad på 7 %. Undersökningen bekräftar att grundläggande kliniska och biokemiska parametrar ger en god vägledning angående de förväntade effekterna av behandling med BRAF/MEK-inhibitorer.

"De senaste åren har många nya läkemedel för att behandla avancerat melanom godkänts i Sverige."

KOMBINERAD MÅLSÖKANDE- OCH IMMUNTERAPI

Omid Hamid från Los Angeles presenterade preliminära resultat av en fas Ib-studie av kombinerad behandling med BRAF hämmare och immunterapi. Studien syftar i första hand till att utvärdera säkerheten av atezolizumab (anti-PDL1 antikropp) i kombination med vemurafenib som första behandlingslinje hos patienter med metastaserande BRAFV600 muterat melanom. Biverkningar var hanterbara och reversibla. Kombinationen resulterade i en objektiv svarsfrekvens på 76 % (95 % CI: 50, 1 % -93,2 %) ($n = 17$), inklusive tre patienter med kompletta remissioner. Resultaten är således preliminära men av stort intresse då tidigare försök att kombinera BRAF-hämmare med ipilimumab misslyckats på grund av levertoxicitet. Det pågår nu en ytterligare fas Ib-

studie med en tripplett regimen med atezolizumab plus kombinationen av vemurafenib + cobimetinib (MEK-hämmare).

De studier som presenterades under SMR mötet bekräftar således att patienter med spridd melanomsjukdom har nytta av möjligheten att ges behandling med flera läkemedel i kombination, vilket har blivit etablerat för målsökande behandling och utvecklas snabbt inom immunterapi. Framtida prövningar och insamling av outcome data kommer att kunna belysa långtidseffekter även av sekventiell terapi med flera behandlingslinjer med olika läkemedel.

REFERENSER

1. Cancer Genome Atlas N. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell* 2015;161(7):1681-96.
2. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med* 2015;373(20):1926-36.
3. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372(4):320-30.
4. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(20):1867-76.
5. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386(9992):444-51.
6. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1389-98.

JOHAN HANSSON, PROFESSOR, ÖVERLÄKARE, KLINIKEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI. KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, JOHAN.HANSSON@KI.SE



Tidig och djup remission följt av fyra år utan behandling.^{1,2} Vad kan det betyda för din patient?

Utöver den närmast dubblerade progressionsfria överlevnaden (PFS), når patienter som får en kombination av Gazyvaro ▼ och klorambucil, en tidigare och djupare molekyllär remission än de som patienter som får motsvarande kombination med MabThera.^{1,2}

De patienter som får Gazyvaro och klorambucil kan dessutom se fram emot 45,1 månader utan behandling.²

Vad skulle närmare fyra års frihet från behandling innebära för din patient?



GAZYVAROTM
obinutuzumab

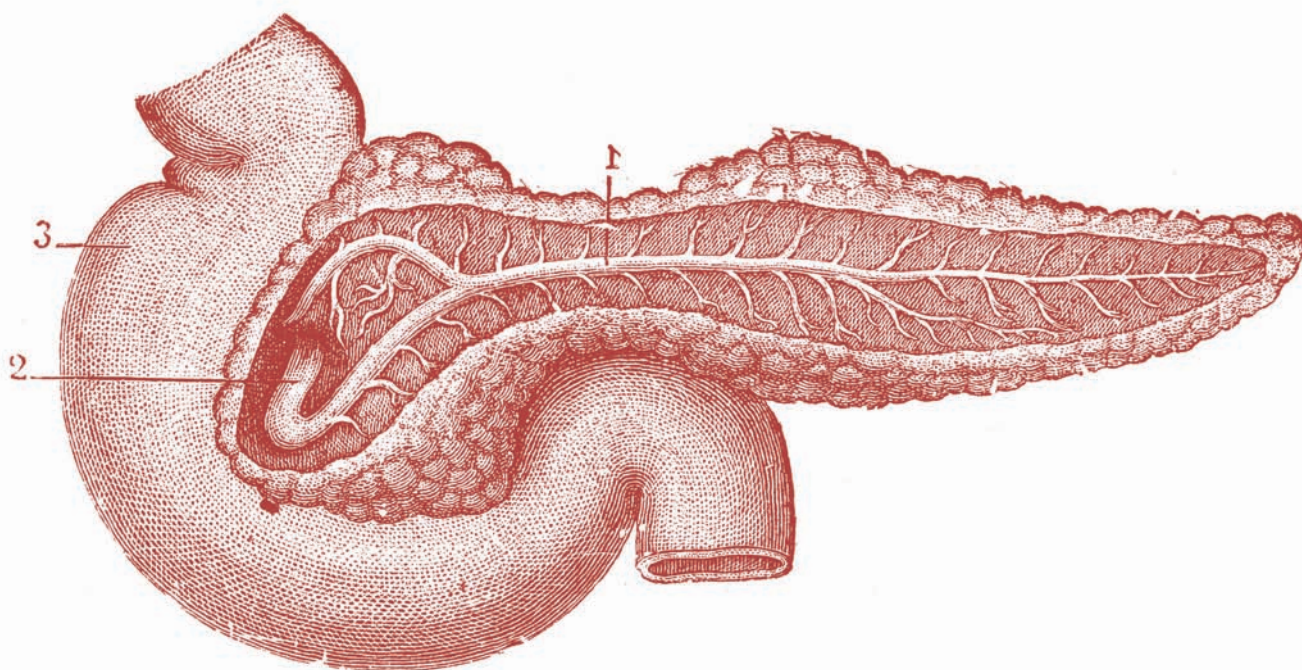
Referenser: 1. Goede V et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 2014;370(12):1101–10. 2. Goede V et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. Leukemia 2015; 29:1602–1604. doi:10.1038/leu.2015.14. 3. NLT-gruppen. Rekommendation 2014-10-07 <http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Rekommendationer-av-NLT-gruppen/>

GAZYVARO® (obinutuzumab) 1000 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning. Monoklonal antikropp L01XC02 Rx, EF. Senaste produktresumé uppdaterad 2015-05-21. Indikation: GAZYVARO i kombination med klorambucil är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och med komorbiditeter där fulldos fludarabinbaserad behandling inte är lämplig. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som ingår i lösningen. **Förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 1000 mg (25 mg/ml). **För priser och fullständig information** se www.fass.se. Roche AB, Tel 08-726 12 00.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. **Hälsö- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning.** Rapporteringen ska göras till Läkemedelsverket www.lakemedelsverket.se eller direkt till Roche på sverige.medinfo@roche.com eller via telefon 08-726 12 00.

Pankreascancer –

(2nd World Pancreatic Cancer Day)



Idag saknas metoder för tidig diagnostik av pankreascancer. Hopp sätts till att identifiera riskgrupper, proteinanalys av blod och riktad behandling. Dagen inleddes med föreläsningar och diskussion för "professionen". På eftermiddagen bjöds allmänheten in för att få en uppdatering om ämnet och en blick in i framtiden. **Daniel Ansari**, MD, PhD och **Roland Andersson**, professor Kirurgiska kliniken, Skånes Universitetssjukhus rapporterar från mötet.

INTRODUKTION – UTMANINGEN

Den 13 november 2015 hölls "2nd World Pancreatic Cancer Day" i Lund. Professor Roland Andersson, professor i kirurgi vid Skånes Universitetssjukhus (SUS) var initiativtagare till mötet. Han öppnade mötet med att beskriva den utmaning vi står inför med pankreascancer som en av våra dödligaste cancerformer. Årligen får cirka 1000 individer i Sverige diagnosen pankreascancer. Under de senaste fyra decennierna har långtidsöverlevnaden för pankreascancer inte förbättrats nämnvärt. I början av 1980-talet var 5-årsöverlevnaden 1-2

% och idag är den 5-6 %. Det saknas metoder för tidig diagnostik och i de allra flesta fall upptäcks sjukdomen i avancerat tumörstadium. Enligt senaste Cancerfondsrapporten dör det fler patienter i pankreascancer än i exempelvis bröstcancer. Pankreascancer utgör för närvarande fjärde orsak till död i cancer, men förväntas redan år 2020 att segla upp som andra orsak till död i cancer, efter lungcancer, enligt internationella framtidsrapporter. Pankreascancer orsakar förutom enormt lidande för patienter och anhöriga även betydande kostnader

idag och imorgon

för samhället, beräknat till 10 miljoner EUR/1 miljon invånare och år i Sverige. Stadium vid diagnos avgör prognosen. Kirurgisk resektion med adjuvant kemoterapi erbjuds till patienter med stadium I-II pankreascancer (10-15 % av alla) och är associerad med en medianöverlevnad på 22 månader. Lokalt avancerad sjukdom (stadium III) utgör cirka 30 % av alla patienter med pankreascancer och dessa patienter behandlas vanligtvis med palliativ kemoterapi/ radiokemoterapi med en medianöverlevnad på 7-8 månader. Pankreascancer med fjärrmetastaser (stadium IV) utgör cirka 60 % av alla patienter och dessa patienter erbjuds palliativ kemoterapi, men på grund av nedsatt allmäntillstånd är det knappt hälften av dessa patienter som är i skick att få behandling och medianöverlevnaden är cirka 4 månader. Den totala medianöverlevnaden för pankreascancer, inbegripande alla stadier av sjukdomen, är 6-8 månader. Med dessa siffror i åtanke inses att kirurgi inte räcker för att bota patienterna, och det gör inte existerande cellgiftsbehandling heller. Pankreascancer är därför att betrakta som en systemisk sjukdom redan vid diagnostik, prediktiva eller prognostiska verktyg. Med nuvarande behandlingsregim kommer upp till 2/3 av patienterna inte att svara på cellgiftsbehandling (gemcitabin). Det finns ett behov av tidig och skärpt diagnostik samt riktad, tumorspecifik behandling.

VÅRDPROGRAM, REGISTER OCH NIVÅSTRUKTURERING FÖR PANKREASCANCER

– FÖRUTSÄTTNINGAR FÖR FRAMGÅNG?

Docent Bobby Tingstedt, kirurgiska kliniken, SUS och tillika ledamot i nationella arbetsgruppen för vårdprogram och kvalitetsregister för pankreascancer beskrev det senaste vårdprogrammet för pankreascancer inklusive periampullär cancer. Vårdprogrammet erbjuder stöd för utredning, vård och uppföljning baserat på bästa tillgängliga evidens. Det aktuella vårdprogrammet betonar betydelsen av att alla patienter ska bedömas vid en multidisciplinär konferens (MDK) och att alla patienter redan tidigt i utrednings- och behandlingsförloppet ska ha en kontaktsjuksköterska.

Nationella registret för pankreascancer och annan periampullär cancer startade 2010 och inkluderar all primär pankre-

ascancer och periampullär cancer samt all resektionskirurgi på pankreas. Täckningsgraden är nu så pass bra att man kan börja studera resultaten. Man kan skönja skillnader, avseende väntetider, antalet operationer/center och andel maligna diagnoser. En del andra skillnader är sättet att sy pankreasstumpar, vårdtider på sjukhus, andel patienter dragna på MDK, andel patienter planerade för kurativ kirurgi samt andel ven- och artär-resektioner. Nationella registret för pankreas och periampullär cancer har hög täckningsgrad gentemot cancerregistret (ca 90 %) och har inkluderat >2000 pankreasresektioner. De svenska kirurgiresultaten står sig väldigt väl även om skillnader finns. Medianöverlevnaden är 27 månader och 37 % lever efter 3 år.

Nya försök att jämställa vårderna inkluderar standardiserade vårdförlopp och nationell nivåstrukturerings. Standardiserade vårdförlopp startar under 2016 och innebär en logistisk och resursmässig utmaning med bland annat definierade ledtider. Målet är för kirurgi 36-43 dagar, för kemoterapi 22-36 dagar och för palliation 22 dagar. Nivåstrukturerings av lokalt avancerad pankreascancer är ute på remiss och utlåtande från expertgrupp är inlämnat. Nivåstruktureringen gäller patienter med artärensengagemang och dessa patienter kommer enligt förslaget att erbjudas neoadjuvant behandling regionalt. Troligtvis blir det två nationella centra som kommer att få utföra denna kirurgi i syfte att säkra tillräckliga volymer och utveckla tekniker kring avancerade kärlrekonstruktioner.

RISKGRUPPER – HUR SKA VI HITTA PANKREASCANCER TIDIGARE?

Docent Bodil Andersson, kirurgiska kliniken SUS, talade om riskgrupper för pankreascancer och möjlighet till sekundär screening i dessa grupper. I en uppmärksam studie publicerad i Nature drogs slutsatsen att det i genomsnitt tar över tio år från det att en mutation uppstår tills en primärtumör bildas samt ytterligare cirka fem år för utveckling av metastatisk sjukdom. Oftast växer alltså tumören i tysthet under lång tid, vilket innebär att det finns en möjlighet för tidig diagnostik.

Livstidsrisken att utveckla pankreascancer är 1,27 % (cirka 1 av 80 personer). Ungefär 90 % av alla fall av pankreascancer är sporadiska och 10 % är arvetärla. Kliniska riskfaktorer

för pankreascancer är exempelvis ålder (medianåldern vid diagnos är 67 år), rökning, kronisk pankreatit, diabetes mellitus, obesitas och prekursor lesioner (framför allt PanIN och IPMN). Av de med ärftlig pankreascancer har 10 % en känd genetisk riskfaktor. Kända genetiska mutationer inkluderar tillstånd som Peutz-Jeghers syndrom (STK11 mutation), hereditär pankreatit (PRSSI och SPINK1 mutation), FAMMM (Familial Atypical Multiple Mole Melanoma; p16 mutation), FAP (familial adenomatous polyposis; APC mutation), HBOC (Hereditary Breast Ovary Cancer; BRCA1 och BRCA2 mutationer), HNPCC (Hereditary Non-polyposis Colon Cancer; MLH1 och MSH2 mutationer) och ataxia telangiectasia (ATM mutation).

För att vara framgångsrikt skall ett screeningprogram hitta och behandla patienter med T1N0M0 cancer med negativ resektionsmarginal och högggradigt dysplastiska prekursor lesioner (PanIN och IPMN). Screening bör inte ske på populationsbasis, men i riskgrupper enligt definierade kriterier, till exempel patienter med 2 förstegradssläktingar med pankreascancer eller känt genetiskt syndrom associerad med ökad risk för pankreascancer. Nydiagnostiserad diabetes mellitus hos patienter över 50 år är en högtintressant riskgrupp som än så länge inte är föremål för screening. Patienter som följs inom screeningprogram brukar följas årligen med endoskopiskt ultraljud eller MR/MRCP, sistnämnda används i Lund. För att vara kostnadseffektivt och praktiskt, krävs dock enklare metoder för screening exempelvis biomarkörer som kan mätas via blodprov. CA 19-9, en Sialyl-Lewis-kolhydratantigen, är den bästa tillgängliga serummarkören för pankreascancer som användes i kliniken, med sensitivitet och specificitet runt 80 %. Dess sensitivitet för resektabel cancer är bara cirka 25 % och lägre för Stadium I sjukdom, vilket gör att den inte kan användas i screeningsyfte. CA 19-9 kan bli falskt höjt vid gallstas och vissa patienter saknar Lewis antigen och kan därför inte uttrycka CA 19-9. CA 19-9 används däremot med fördel för att följa dynamiken i den individuella patientens sjukdom. Sammanfattningsvis saknas idag metoder för screening på populationsbasis, men screening sker i riskgrupper enligt definierade kriterier. Det krävs bättre biomarkörer för att screening för pankreascancer ska kunna bli en realitet. Forskningen inom biomarkörer för pankreascancer har de senaste åren intensifierats.

RADIOLOGISK UTREDNING

Dr Fredrik Holmquist, röntgenkliniken SUS, uppdaterade den radiologiska utredningen av pankreascancer. CT är fortfarande standardundersökning. Direkta tecken på pankreascancer på CT är en lågattenuerande, hypovaskulär lesion, som dock kan vara isodens i ca 11 % av fallen. Dual-energy perfusion CT är lovande och är möjligen ett verktyg för små isoattenuerande tumörer. Indirekta tecken på pankreascancer är dilatation av gallvägar och pankreasgången samt atrofi av pankreas distalt. Stenos i pankreas huvudgång är alltid misstänkt och skall följas upp. Ultraljud är också bra för detektion av pankreascancer. Metoden har hög spatiell upplösning och dopplertechnik med kontrast gör att man kan mäta perfusion. EUS, MR och PET kan vara av värde vid oklara fall. MR har sämre spatiell upplösning och vävnadsdiagnostik än CT men

är bra för avbildning av gångstrukturer och sekundära tecken på pankreascancer. MR är även bra för detektion av cystiska tumörer i pankreas. PET har låg upplösning men kan vara till hjälp vid oklara fall och är bra för att bedöma fjärrspridning, men är sämre på lokala körtlar.

Den preoperativa bedömningen av pankreascancer inkluderar bedömningen av tumörens lokalisering till intilliggande stora kärl (vena porta, vena mesenterica superior, arteria mesenterica superior, truncus celiacus, arteria hepatica) och förekomst av metastasering (oftast lever, peritoneum, lungor). Vi kan idag inte skilja på äkta infiltration av kärlväggen och inflammatorisk infiltration som orsakas av tumören. Värdet av bilddiagnostiken kan förbättras med hjälp av strukturerad rapportering motsvarande det protokoll som utarbetats av radiologer i USA (the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association).

***”Det finns ett behov av
tidig och skärpt diagnostik
samt riktad, tumörspecifik
behandling.”***

OPERABILITETSBEDÖMNING OCH PROGNOTISKA/ PREDIKTIVA FAKTORER

Docent Christian Stureson, kirurgiska kliniken SUS, inledde sitt anförande med att visa svenska registerdata över det perioperativa utfallet efter pankreasresektion. I pankreasregistret noterades en 30 dagars mortalitet på 2 % och en 90-dagars mortalitet på 4 %, vilket är fina siffror om man ser internationellt.

Operabilitetsbedömning inför pankreasresektion innebär en övergripande bedömning av patientens risk vid en operation kontra vinst vid ett lyckat ingrepp. Begreppet innefattar att väga patientens fysiska och mentala resurser i förhållande till den påfrestning ingreppet ger upphov till. Ålder i sig är ingen faktor att utesluta patienter från kirurgi, men med ökande ålder kommer ökad komorbiditet.

I pankreasregistret rapporteras att 44 % av patienterna inte skulle tåla stor kirurgi. Ett fåtal patienter vill inte opereras (2 %). Vi har idag inga specifika undersökningar för att bedöma operativ risk. Arbetsprov där man mäter syrgaskonsumtion och koldioxideliminering kan påvisa riskökning för en undergrupp av patienter men mortaliteten är låg så att använda provet som diskriminerande faktor är svårt.

Cirka 90 % av patienter med resektabla pankreastumörer är malnutrierade när man tittar på BMI, viktförlust och albuminvärde. Ett lågt preoperativt albumin är en stark riskfaktor för komplikationer. Minskad muskelmassa är en del i

Nytt läkemedel från Roche inom metastaserat melanom!

Cotellic ▼ (cobimetinib) är indicerat för användning i kombination med Zelboraf ▼ (vemurafenib), för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF^{V600}-mutation.

75 % 1-års överlevnad trots hög andel patienter med högt LDH*
i fas III-studien coBRIM (OS HR 0,65 [95% KI 0,49 - 0,87] jmf med Zelboraf + placebo)^{1,2}

70 % objektiva responser
och 16 % kompletta responser i fas III-studien coBRIM^{1,2}

28,5 månaders överlevnad i median (95% KI, 23,3 - 34,6)
i en fas I-studie på 63 patienter som var terapinaiva med avseende på BRAF- hämmare^{1,3}

* 46 % av patienterna i Cotellic+Zelboraf-armen hade förhöjd nivå av laktatdehydrogenas (LDH)

1. Produktresumé Cotellic www.fass.se
2. Larkin J et al. N Engl J Med 2014;371(20):1867-76
3. Ribas A et al. Lancet Oncol. 2014;15:954-965, updated at ASCO 2015 by Pavlick et al.

Indikationer: Cotellic är indicerat för användning i kombination med Zelboraf (vemurafenib), för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAFV600-mutation. Undantaget är patienter som upplevt sjukdomsprogress vid tidigare behandling med vemurafenib i monoterapi. **Dosering:** Den rekommenderade dosen av Cotellic är 60 mg (3 tabletter à 20 mg) en gång dagligen. Cotellic tas över en 28-dagars cykel om 21 dagar aktiv behandling följt av ett 7-dagars uppehåll. Behandling skall pågå tills patienten inte längre bedöms ha nytta av behandlingen. **Beredningsform och förpackningar:** Filmtabletter 20 mg cobimetinib i blisterförpackningar om 63 tabletter. **Varningar och försiktighet:** Serös retinopati, minskad ejektionsfraktion, avvikande levervärden och diarré. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot aktiva substansen eller mot något ingående hjälpämne. **Övrig information:** För mer information: www.fass.se. Produktresumé uppdaterad nov 2015. (L01XE38, Rx, EF). Roche AB, 08-726 12 00, www.roche.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Rapporteringen ska göras till Läkemedelsverket www.lakemedelsverket.se eller direkt till Roche på sverige.medinfo@roche.com eller via telefon 08 - 726 12 00



COTELLIC®
cobimetinib

naturligt åldrande. Vid låg muskelmassa har man sett en ökad risk för komplikationer och också försämrade överlevnad efter operation för pankreascancer. Cirka 25 % av alla patienter med resektabel pankreascancer har sarkopeni (muskelfatrofi). Det är visat att sarkopeni är en signifikant prediktor för allvarliga komplikationer (Clavien grad $\geq$ III), sjukhusvistelse, IVA-vistelse samt infektiösa och kardiopulmonella komplikationer. Man har även sett att patienter med sarkopeni har försämrade långtidsöverlevnad efter pankreascancerkirurgi.

Flertalet patienter är ikteriska vid diagnos vilket kan ge symptom i form av klåda. Man har länge haft uppfattningen att ikterus ger försämrade resultat efter resektion av pankreascancer men en randomiserad studie har visat att om man opererar inom en vecka efter diagnos av ikterus minskar den totala morbiditeten då stentinläggning via ERCP är associerad med problem som kolangit och pankreatit. Vid gravt ikteriska patienter med bilirubin >300 mikromol/l bör dock avlastning ske preoperativt. Detta rör dock patienter som opereras snabbt efter diagnos, vilket inte är fallet hos de flesta av våra patienter av organisatoriska skäl. Den stora majoriteten av våra patienter som opereras för pankreascancer är således gallvägsavlastade.

Vad som bestämmer den perioperativa mortaliteten är komplikationerna. Nästan hälften av alla patienter som opereras med Whipples operation får någon eller flera komplikationer. Mortaliteten drivs av allvarlig morbiditet som i stor utsträckning beror på pankreasanastomosläckage. Detta läckage kan resultera i sepsis och blödning. Det är gjort mängder av försök att minska frekvensen med olika operationstekniker men ingen har visat sig överlägsen. Ett antal metaanalyser pekar på att pankreatikogastrostomi har en något lägre frekvens av läckage jämfört med pankreatikojejunostomi. Andra riskfaktorer för pankreasfistel är högt BMI, manligt kön, bukfetma, fettinlagring i pankreas, mjuk pankreasvävnad (avsaknad av pankreasfibros) och smal pankreasgång.

R0 resektion är en viktig faktor för förbättrad överlevnad och är en faktor kirurgen kan påverka. Vena porta ligger i anatomisk närhet till caput pankreatis och är därför ofta involverad av tumör i pankreashuvudet. Det är möjligt att göra portavensresektion med exempelvis en direktanastomos efter att preparatet vid en Whipples operation tagits ut. Portavensresektion med direktanastomos är även möjlig vid längre resektioner med hjälp av Cattell-Braasch manöver, genom att fria upp portavenen upp till leverhilus och att lösa ner levern från diafragma.

Det är visat att det finns en inlärningskurva för Whipples operation på ca 60 operationer varefter operationstid, blödning och sjukhusvistelse för patienten minskar. Vårdtiden minskar också för hög-volymssjukhus. I Nederländerna har centralisering lett till att färre centra utför Whipples operation och där har man visat på ett samband mellan hög sjukhusvolym och minskad mortalitet.

Det är viktigt att patienten inte bara överlever operationen utan kommer från sjukhuset med acceptabel livskvalitet. Det är visat att opererade patienter 6 månader postoperativt har högre livskvalitet än före operation.

Sammanfattningsvis är operabilitetsbedömning inför pankreaskirurgi individuell och komplex.

KIRURGISK BEHANDLING – VAD HAR HÄNT OCH KAN DET BLI BÄTTRE?

Dr Caroline Williamsson, kirurgiska kliniken SUS, beskrev utvecklingen av kirurgisk teknik för behandling av pankreascancer. Vad är då resektabel pankreascancer? Under de senaste decennierna har andelen som anses vara resektabla ökat på grund av kirurgiskteknisk utveckling i och med centralisering till högvolumcentra. Venresektioner gjordes både på 60- och 70-talet, men entusiasmen svalnade på grund av hög morbiditet och mortalitet. Resektabel pankreascancer definieras som tumör utan tecken till engagemang av centrala kärl eller fjärrmetastaser. (Centrala kärl: vena mesenterica superior/vena porta (max 50 %, < 2 cm) och arteria mesenterica superior, truncus celiacus, arteria hepatica). Ett relativt nytt begrepp i pankreaskirurgi sammanhang är borderline resektabel pankreascancer. Detta begrepp innefattar tumörer som involverar centrala kärl där man inte säkert kan reseccera tumören radikalt (R0 resektion). International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) har presenterat en konsensus rapport för att undvika att patienter med borderline resektabel tumör klassas som icke resektabel. Borderlinetumör kan uppvisa försnävning eller ocklusion av vena porta/vena mesenterica superior om det finns ven proximal och distalt för rekonstruktion. På artärsidan accepteras omsluten arteria gastroduodenale och kort encasement av arteria hepatica men inte engagemang av truncus celiacus eller att arteria mesenterica superior är påverkad >50 % runt kärlväggen.

Finns det någon nytta med venresektion? Andelen venresektioner i Sverige är enligt pankreasregistret 18 % (variation 13–28 %). Isolerat venengagemang är inte kontraindikation till resektion, då man ser samma överlevnadssiffror med venresektion som standardresektion för samma tumörstadium. Kärlresektion krävs istället för att öka andelen R0 operationer. Metoden begränsas dock av rekonstruktions-utbudet. Tekniker som kan användas är partiell resektion med direkt rafi eller patch, direktanastomos ven-ven (proximalt - distalt) samt interpositionsgraft/ven. Om resektionen överstiger 3 cm bör graft användas och autolog ven minskar risken för trombos jämfört med konstgjord graft. Venresektion kan i dag vid högvolums-centra göras med likartad morbiditet och mortalitet som pankreasresektion utan venresektion. Kompletta resektion uppnås i majoriteten av fallen, men så kallad mikroskopisk residuumtumor (R1) är vanligen underrapporterat. Intraoperativt försvåras bedömningen av peritumoral inflammation som kan te sig som tumörinfiltration. I litteraturen rapporteras veninväxt i ca 60 procent av reseccerade fall. Veninfiltration anses i sig inte vara en negativ prognostisk faktor om inte tumören växer djupare in i och genom venväggen eller engagerar venen mer än 3 cm. Överlevnaden är jämförbar med icke venreseccerade patienter och bättre än palliativ kemoterapi varför det i dag råder konsensus om att venresektion ska göras vid påvisad eller misstänkt tumörinfiltration. Enligt ISGPS finns ingen evidens för neoadjuvant terapi när det gäller isolerat venengagemang.

Hur ska man hantera vena lienalis? Om det finns bevarade kollateralflöden (v. mesenterica inferior, v. gastrica sinistra, splenokoliska kollateraler (Barkow) eller v. colica media) kan den ligeras. Potentiella risker med att ligera v. lienalis är vän-

stersidig venös stas, splenomegali, esofagusvaricer samt hypertensiv gastropati. Om det bedöms vara hög risk, kan v. lienalis reimplanteras till v. mesenterica inferior, jejunalven eller v. renalis.

ISGPS rekommenderar inte artärresektion på rutin. Det finns ingen evidens för nytta vid pankreatikoduodenektomi, utan snarare ökad morbiditet och mortalitet. Patienter som bedöms borderlineresekabla på grund av artä rengagemang ska exploreras och resektionsmöjligheten ska bedömas i såret. Neoadjuvant terapi ska endast ges inom studie. Pankreasresektion med samtidig artärresektion är behäftad med en kraftigt ökad perioperativ mortalitet (> 5 ggr) och halverad 1-års överlevnad jämfört med motsvarande patienter resecerade med eller utan venresektion. Någon skillnad i R- eller N-stadium har inte observerats men hypotetiskt innebär artä rengagemang tumörväxt i periarteriell neural och lymfatisk vävnad vilka utgör systemiska spridningsvägar för cancer. Dock har icke-kontrollerade studier påvisat en signifikant bättre 1- resp. 2-års-överlevnad, inklusive perioperativ mortalitet, hos artärresecerade patienter jämfört med icke-resecerade patienter, dock huvudsakligen på distala resektioner. Artärresektion får i princip anses som en kontraindikation för pankreasresektion. Dock kan, hos yngre patienter (under 55 år) med gott funktionsstatus och inom ramen för prospektiva protokoll, pankreasresektion med artärresektion erbjudas på högvolumscentra med erfarenhet av sådana kärlresektioner.

Utvidgad lymfkörtelutrymning vid Whipples operation uppvisar ingen överlevnadsvinst. Med utvidgad lymfkörtelutrymning menas utrymning längs vänster sida arteria mesenterica superior och truncus celiacus samt längs arteria lienalis och arteria gastrica sinistra. Misstänkt positiva lymfkörtlar tas separat för fryssnitt, men det finns inget konsensus om huruvida man ska avbryta eller fortsätta operationen om det visar sig växa cancer i körtlarna. I 4 randomiserade studier som jämfört utvidgad och standard-lymfkörtelutrymning kunde ingen överlevnadseffekt påvisas.

Lokalt i Lund infördes i oktober 2012 ett fast track-program för Whipples operation. Fast track eller ERAS-program har uppstått med syftet att påskynda postoperativ återhämtning genom att minska kroppens stressreaktion på kirurgi. Det gör man genom snabbare återintroduktion av per oralt intag, undvika övervåtskning, god smärtlindring och ökad mobilisering. I en prospektiv studie publicerad i British Journal of Surgery visades att fast track program för Whipples operation är säkert och genomförbart, minskar fördröjd ventrikeltömning (delayed gastric emptying), samt minskar vårdtid och kostnader. Trots tidigare hemskrivning påverkar det inte livskvaliteten negativt.

PATOLOGISK BEDÖMNING – HAR DET BLIVIT BÄTTRE OCH SPELAR DET NÅGON ROLL?

Dr Agata Sasor, pankreaspatolog, Labmedicin Skåne, talade om pankreascancer ur ett histopatologiskt perspektiv. Vid resekel pankreastumör behövs sällan preoperativ histopatologisk diagnos. Vid avancerad pankreascancer krävs oftast histopatologisk verifiering exempelvis med fin- eller mellannålsbiopsi.

Duktalt adenokarcinom bildar mer eller mindre väl definierade gångstrukturer, inbäddade i ett omfattande, desmo-

plastiskt stroma. Cancercellerna är positiva för en rad antigen som exempelvis cytokeratiner, CEA, CA 19-9, CA 125, SMAD4 samt muciner. Variationer i graden av differentiering inom samma tumör är vanligt.

Alla tumörer klassificeras enligt TNM manualen. Tumörstorleken är en viktig prognostisk variabel. En tumörstorlek på 2 cm utgör skiljelinje mellan tumörstadium pT1 och pT2. Mindre tumörer, t ex <1,5 cm eller <1 cm, har ännu bättre prognos men är ovanliga på grund av avsaknad av metoder för tidig detektion. Om man påträffar metastas i regional lymfkörtel anges det pN1. Fjärrmetastaser eller metastas i icke-regional lymfkörtel anges som M1.

Differentieringsgraden indelas i 3 grupper; hög (G1), medelhög (G2) och låg (G3) differentiering, beroende på nukleär atypi, mucinproduktion och andelen körtelstrukturer i vävnaden.

Inväxt i kärl, lymfbanor eller nerver har visats försämra prognosen för pankreascancer.

För att tumören ska anses som mikroskopiskt radikalt avlägsnad (R0) krävs en resektionsmarginal på åtminstone 1 mm.

Den histopatologiska bedömningen av pankreascancer har förbättrats avsevärt sedan införandet av standardiserade protokoll i Lund i enlighet med rekommendationer från WHO och ESPAC.

"Nya försök att jämställa vården inkluderar standardiserade vårdförlopp och nationell nivåstrukturer."

ONKOLOGISK BEHANDLING

Dr David Borg, onkologiska kliniken, SUS, beskrev nuvarande och framtida onkologiska behandlingsstrategier.

Vad är evidensen för adjuvant behandling vid resekel pankreascancer? Det finns flera randomiserade fas III studier på adjuvant behandling. I ESPAC 1 studien randomiserades 289 patienter till antingen 5-FU, radiokemoterapi, radiokemoterapi följt av 5-FU eller observation. Resultaten visade att 5-FU förlänger överlevnaden medan radiokemoterapi förkortar överlevnaden. I ESPAC 1 och 3 (v1) studierna inkluderades 458 patienter som randomiserades till antingen 5-FU eller observation. Det visade sig att 5-FU var associerad med en 5-årsöverlevnad på 24 % och en medianöverlevnad på 23,2 månader jämfört med 5-årsöverlevnad på 14 % och medianöverlevnad på 16,8 månader för observation. I CONKO 001 inkluderades 381 patienter som randomiserades till gemcitabin eller observation. 5-årsöverlevnaden var 21 % för gemcitabin och medianöverlevnaden 23 månader jämfört med 5-årsöverlevnad 10 % för observation och 20 månader för observation. I ESPAC 3 (v2) studien inkluderades 1088 pa-

tioner som randomiserades till gemcitabin eller 5-FU. Det var ingen signifikant skillnad i medianöverlevnad mellan gemcitabin och 5-FU (23,6 versus 23,0 månader), men mer toxicitet rapporterades med 5-FU.

Vilka studier är i pipeline vad gäller adjuvant behandling? ESPAC 4 är en randomiserad studie som avser jämföra gemcitabin med gemcitabin-capecitabin. Studien är färdiginkluderad, men ännu finns inga data. APACT är en pågående studie som avser jämföra gemcitabin x 6 med gemcitabin/nab-paclitaxel (Abraxane) x 6. PRODIGE24/ACCORD24 är en annan pågående studie som avser att jämföra gemcitabin x 6 med mFOLFIRINOX x 12. JASPAC 01 är en studie från Japan som presenterades på ASCO 2013. Det är en randomiserad studie med 385 patienter där gemcitabin jämfördes med S-1 (tegafur, gimeracil, oteracil). Resultaten är mycket intressanta med medianöverlevnad för gemcitabin på 26 månader jämfört med 46 månader för S-1. Dock ska nämnas att det kan finnas en skillnad i S-1- metabolism mellan asiater och européer. Kommande ESPAC 6 hämtar inspiration från JASPAC 01 och planeras inkludera S-1 men man inväntar data från ESPAC 4 innan studiedesignen fastställs.

Vad är evidensen för neoadjuvant terapi vid resekel eller borderline pankreascancer? Fas III studier saknas på området. ESPAC 5F är en 4-armad fas II studie på borderline resekel pankreascancer. Syftet med studien är att jämföra neoadjuvant gemcitabin-capecitabin x 2, neoadjuvant FOLFIRINOX x 4, neoadjuvant radiokemoterapi och omedelbar kirurgi. Alla patienter som genomgår kirurgisk resektion kommer att erhålla adjuvant gemcitabin eller 5-FU. NEPAFOX, är en fas II/III studie där syftet är att jämföra kirurgi och adjuvant gemcitabin x 6 med perioperativ FOLFIRINOX givet i 6 cykler preoperativt och ytterligare 6 cykler postoperativt.

Vad är evidensen för palliativ kemoterapi vid lokalt avancerad pankreascancer? I regel användes samma regimer som vid generaliserad sjukdom. Vad gäller palliativ radiokemoterapi, finns lovande data från retrospektiva material och små studier men fas III-studien LAP-07 visade ingen vinst att intensifiera med radiokemoterapi hos patienter med lokalt avancerad sjukdom som behandlats med 4 månaders kemoterapi och stabil sjukdom.

Vad är evidensen för kemoterapi vid generaliserad pankreascancer? 5-FU är välstuderat och har viss effekt jämfört med best supportive care. Burris et al visade att gemcitabin var bättre än 5-FU i en randomiserad studie på 126 patienter. Gemcitabin var associerad med en medianöverlevnad på 5,7 månader jämfört med 4,4 månader för 5-FU. 1-årsöverlevnaden var 18 % och den kliniska nyttan bedömdes vara 24 % jämfört med 2 % och 5 % för 5-FU. Herrmann et al jämförde gemcitabin med gemcitabin-capecitabin i en randomiserad kohort med 319 patienter. Man fann ingen signifikant skillnad i överlevnad förutom hos patienter med mycket bra performance status (Karnofsky Score 90-100) där man såg en signifikant överlevnadsvinst med gemcitabin-capecitabin (7,4 månader versus 10,1 månader). Cunningham et al jämförde gemcitabin och gemcitabin-capecitabin i en randomiserad studie på 533 patienter och fann en trend för ökad överlevnad med gemcitabin-capecitabin, dock ej signifikant (6,2 månader versus 7,1 månader). Metaanalys av tre studier med 935 patienter visade

en överlevnadsfördel med gemcitabin-capecitabin med HR 0,86 (0,75 – 0,98). I studien PRODIGE 4/ACCORD 11 randomiserades 342 patienter till gemcitabin eller FOLFIRINOX. Medianöverlevnaden förbättrades från 6,8 månader till, i sammanhanget imponerande, 11,1 månader i FOLFIRINOX-gruppen. Andelen som svarade på behandling var 9 % i gemcitabin-gruppen och 32 % i FOLFIRINOX-gruppen. Studien inkluderade dock i princip bara patienter med ECOG performance status 0-1 och toxiciteten associerad med FOLFIRINOX måste tas i beaktande. I MPACT-studien med 861 patienter jämfördes gemcitabin med gemcitabin/nab-paclitaxel (Abraxane). Överlevnaden ökade från 6,7 till 8,5 månader och andelen som svarade på behandling ökade från 7 % till 23 % med tillägg av nab-paclitaxel (Abraxane).

Dr Borg avslutade föreläsningen med att efterlysa kortare ledtider för start av onkologisk behandling, bättre behandlingar och nya prediktiva modeller/markörer i syfte att selektera rätt patient till rätt behandling.

PALLIATION – SMÄRTSTILLNING, NUTRITION, IKTERUS

Dr Jenny Rystedt, kirurgiska kliniken, SUS, föreläste om palliativ behandling vid pankreascancer. Palliativ vård glöms ofta bort i diskussionerna kring pankreascancer trots att i princip samtliga patienterna i något skede av sin sjukdom behöver palliativ behandling. Palliativ vård vid pankreascancer syftar till att förbättra livskvaliteten för patienter och de närstående, genom att förebygga och lindra fysiska, psykiska, sociala och existentiella problem. Alla patienter ska ha en namngiven kontaktsköterska. Teamet och kontaktsköterskan ska tidigt upptäcka och behandla vanliga symtom som smärta, nutritionsproblem och ikterus samt genom tillgänglighet och kontinuitet stödja patienter och deras närstående.

Smärtbehandling vid pankreascancer kräver en multimodal strategi. I första steget kan man använda smärttrappan (paracetamol, NSAID, morfin) och det är viktigt att kombinera med laxantia och antiemetika för att inte ytterligare förvärra illamående och nutritionsproblem. Steroider har i en Cochrane översikt av Haywood et al visats minska cancerrelaterad smärta. Plexus celiacus blockad rekommenderas vid svår smärta vid pankreascancer och blockaden kan ges peroperativt eller via CT eller EUS. Vid all smärtbehandling är det viktigt med uppföljning och utvärdering.

Malnutrition förekommer hos de allra flesta patienterna med pankreascancer. De viktigaste orsakerna är gastric outlet obstruction (duodenalobstruktion/ventrikelretention) och pankreasinsufficiens (exokrin/endokrin). Även smärta, illamående och kakexi spelar roll. Pankreasenzymer samt näringsdrycker leder till signifikant bättre viktstabilitet. Detta är viktigt då viktstabilitet har kopplats till förlängd överlevnad och bättre livskvalitet. Steroider har också associerats med förbättrad livskvalitet med minskad känsla av allmän psykisk och fysisk trötthet, så kallad fatigue.

Det finns olika sätt att hantera ikterus vid pankreascancer men endoskopisk metallstent rekommenderas i första hand, I en jämförande studie mellan Lund och Göteborg visades att själv-expanderande metallstentar var bättre än profylaktisk bypass kirurgi vid irresekabel pankreascancer både vad gäller hantering av ikterus samt gastric outlet obstruction.

**NU
FINNS**

OPDIVO® (nivolumab)

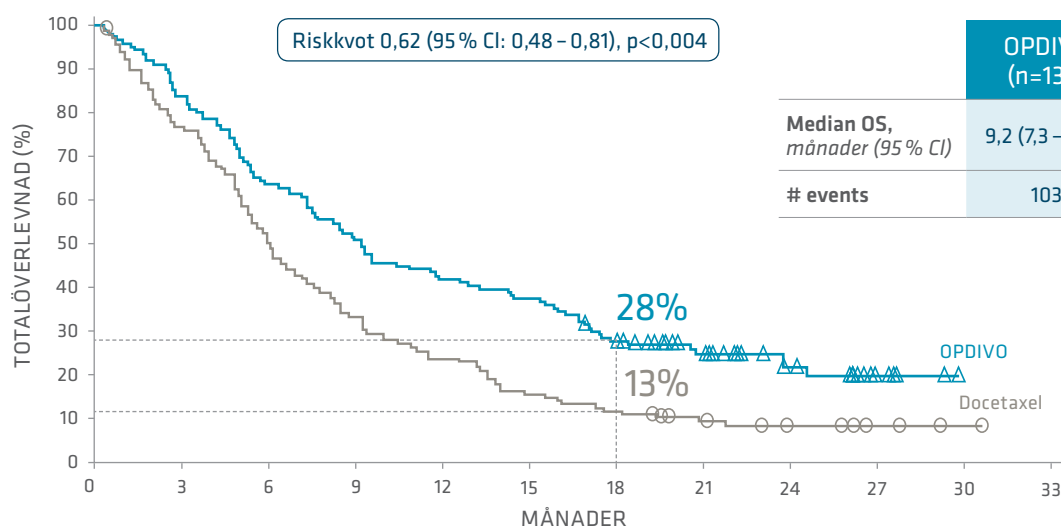


Indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av skivepiteltyp efter tidigare kemoterapi.



MER ÄN FÖRDUBBLAD ÖVERLEVAD EFTER 18 MÅNADERS UPPFÖLJNING I ANDRA LINJEN JÄMFÖRT MED DOCETAXEL¹

Checkmate 017: Totalöverlevnad efter 18 månaders uppföljning¹



Patienter at risk

OPDIVO	135	113	86	69	57	51	37	25	14	6	0	0
Docetaxel	137	104	69	46	33	22	17	11	7	4	1	0

¹ Gralla JR *et al.* Presented at 16th World Conference on Lung Cancer; September 6-9, 2015, Denver, USA.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC17. **Dosering:** 3 mg/kg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. **Indikation:** OPDIVO är indicerat som monoterapi för behandling av avancerad (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna. OPDIVO® är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av skivepiteltyp efter tidigare kemoterapi. **Varningar och försiktighet:** OPDIVO® är associerat med immunrelaterade biverkningar.

Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Behandling ska initieras och övervakas av specialtläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning av OPDIVO kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml eller 10 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: oktober 2015. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.se



Bristol-Myers Squibb

WWW.BMS.SE JAN 2016 1506SE16PR00152-01

FORSKNING OCH FRAMTID

Docent Tingstedt talade under eftermiddagen om kliniska studier i Lund. Standardiserade vårdförlopp som fast-track eller ERAS-program (Enhanced Recovery After Surgery) har med framgång införts i Lund vilket lett till förbättrat perioperativt omhändertagande med förkortade vårdtider, minskad incidens av delayed gastric emptying (ventrikelretention) och minskade kostnader.

Pankreasläckage är en allvarlig komplikation som i sig ökar övriga komplikationer (framför allt infektion och blödning), förlänger vårdtid, minskar chans till cellgift och i vissa studier försämrar överlevnaden. Prediktiva scoringsystem finns baserade på exempelvis BMI, gångdiameter och pankreastextur. Tyvärr är ingen metod tillräckligt tillförlitlig. Ett pågående projekt i Lund är elastografi som prediktor för läckage.

Lund deltar också i en multicenterstudie om läckage efter pankreassvans resektioner. Andra planerade studier är en multicenterstudie om drän/ej dränbehandling vid Whipples resektion, användande av MR lever specifik kontrast för preoperativ detektion av metastaser samt studier av postoperativ blod-glukos kontroll.

Förutom ovan pågår registerbaserade studier om det perioperativa förloppet både från lokal databas samt det nationella registret.

Men hoppet ligger i förbättrad diagnostik och förbättrad och riktad behandling, inklusive cellgiftsbehandling.

Dr Daniel Ansari, kirurgiska kliniken, SUS talade om tidig diagnostik av pankreascancer genom proteinanalys i blod. Masspektrometri är ett kraftfullt verktyg för identifiering och kvantifiering av nya proteinbiomarkörer. Metoden separerar molekyler baserat på kvoten mellan massa/laddning (m/z). Högupplöst masspektrometri (high definition mass spectrometry; HDMSE) tillåter tredimensionell separation; massa – laddning – storlek/form (jonmobiliseringsseparation) vilket gör att fler proteiner kan detekteras och kvantifieras. Denna analys genererade 40 proteiner som var uppreglerade i serum från patienter med pankreascancer jämfört med kontrollgrupper. En extern validering utfördes med 3 markörer i en liten kohort med en god diagnostisk precision. AUC var 0.95 för att identifiera tidig pankreascancer (stadium I-II). Det fanns också en korrelation mellan tumörstadium och ökade proteinnivåer. Förhoppningar är att förutom tidig diagnostik också kunna avgöra vilka tumörer som går att operera och vilka som inte går att ta bort, som förstärkning till dagens radiologiska undersökningar.

Ett parallellt projekt är studier av nukleosomer för diagnostik och behandling av pankreascancer. Epigenetiska förändringar inträffar mycket tidigt i den maligna transformationsprocessen. Dessa förändringar har därför föreslagits som bio-

markörer för tidig cancerutveckling. Nukleosomer är de minsta repeterande beståndsdelarna i kromatinet som bygger upp kromosomerna. I cellkärnan är DNA paketerad som ett pärlband av nukleosompartiklar, där DNA är upplindad på kärnor av histonproteiner. Genom posttranslationell modifikation som exempelvis acetylering eller metylering kan strukturen på DNA och histonerna ändras, vilket i sin tur kan påverka genuttryck. När celler går i apoptos frisätts nukleosomer och kan mätas i cirkulationen. Cirkulerande nukleosomer har i tidigare studier visats behålla specifika genetiska och epigenetiska förändringar som finns i tumören. Emellertid har cirkulerande nukleosomer inte kunnat användas rutinmässigt i kliniken eftersom det tidigare inte har varit möjligt att detektera tumörspecifika, kvantitativa förändringar av cirkulerande nukleosomer. Genom ny teknik har det blivit möjligt att detektera tumörspecifika, epigenetiska förändringar nukleosomer, inte bara i tumörvävnad, men också i cirkulationen. Med en speciell ELISA teknik har för första gången nukleosomer använts i kombination med CA 19-9 för att diagnostisera pankreascancer (stadium I-II) från kontrollgrupper. Nu planeras större studier för vidare utvärdering och som förhoppningsvis leder till tidigare diagnos. Användning av nukleosombaserad diagnostik för att kunna styra val av epigenetisk behandling (companion diagnostics) utvärderas också.

Samtidigt pågår studier på cancervävnad för att identifiera nya cellytemarkörer i vävnad för riktad behandling. Vävnadsbaserad masspektrometri används. Målsättningen är att använda befintliga substanser där toxiciteten redan är utvärderad och paketera substansen på ett smartare sätt exempelvis i en immunoliposom. En immunoliposom består av en fettvesikel med drog på insidan med möjlighet till målstyrning genom att tillkoppla en fragmenterad antikropp på utsidan. Cirkulationstiden i kroppen kan utökas genom PEGylering. Behandling som är riktad mot receptorer på cancercellens yta gör det möjligt att söka upp cancervävnad och ge letal dos medicin specifikt till cancerceller och därmed uppnå förbättrad terapeutisk effekt och minska eventuella biverkningar.

PALEMA

Carl B Hamilton är ordförande i den nybildade patientföreningen för pankreascancer. Hösten 2014 bildades Cancerföreningen PALEMA (PAnkreas, LEver och MAgsäck/matstrupe) med målet och uppgiften att verka för en förbättrad vård och livssituation för målgruppens drabbade. Pankreascancerdagen avslutades med att *Hans Barnekow*, en internationellt erkänd dokumentärfilmare som fick diagnosen pankreascancer i maj 2014, fick visa en film om hans tankar kring sjukdomen. Dagen avslutades sålunda med patienten i fokus.

DANIEL ANSARI, MD, PHD
DANIEL.ANSARI@MED.LU.SE



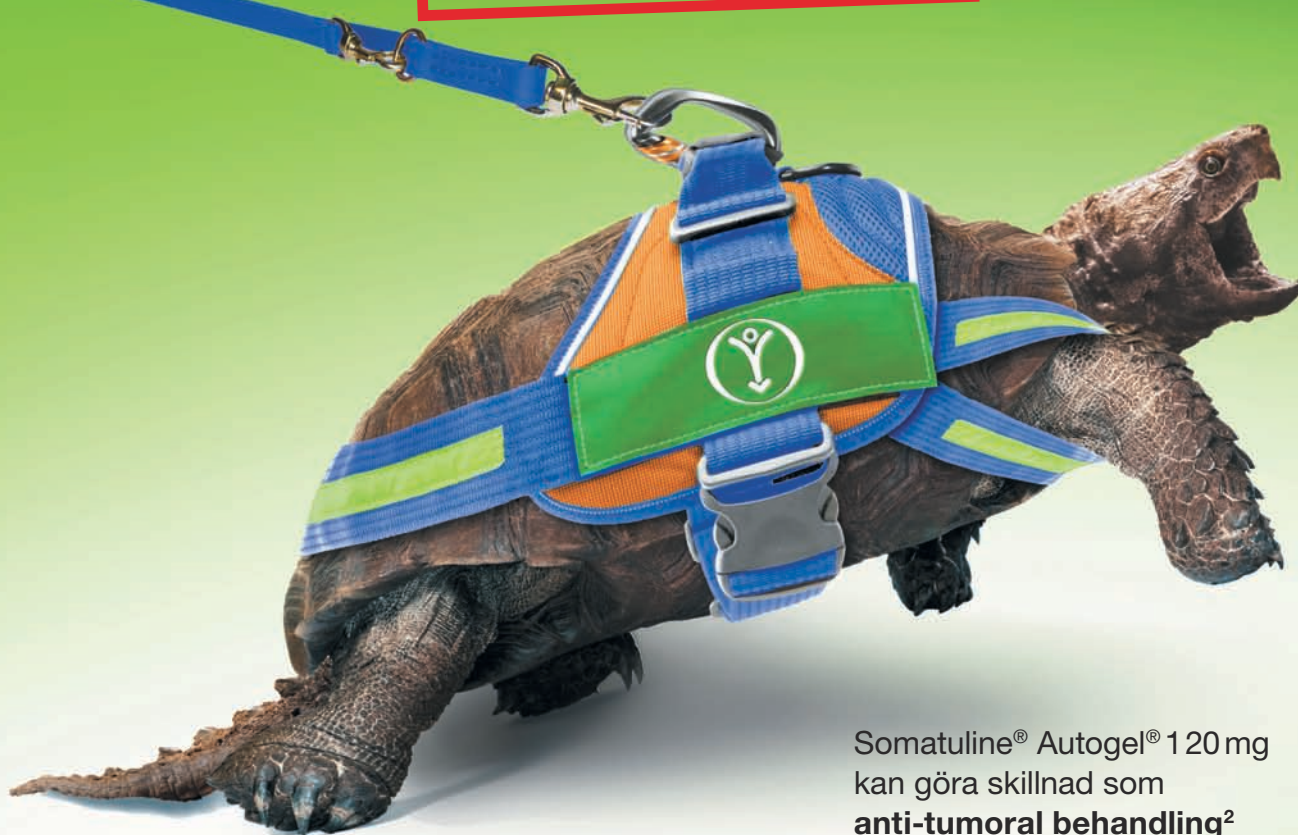
ROLAND ANDERSSON, PROFESSOR, KIRURGISKA KLINIKEN,
SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS



HÅLL TILLBAKA TUMÖRTILLVÄXTEN

Somatuline® Autogel® 120 mg för behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET), av grad 1 och vissa tumörer av grad 2 (Ki67-värde upp till 10 %), med ursprungslokalisering i midgut, pankreas eller av okänt ursprung, undantaget primärtumör i hindgut, hos vuxna patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom.¹

DEN 1:A OCH ENDA SSA*
GODKÄND FÖR TUMÖRKONTROLL AV
BÅDE PANKREATISK OCH MIDGUT NET



Somatuline® Autogel® 120 mg
kan göra skillnad som
anti-tumoral behandling²



Somatuline® autogel®
lanreotid

*SSA: Somatostatinanalog

Referenser: 1. Somatuline Autogel, Produktresumé 2015-04-09. 2. Caplin M et al., NEJM 2014, 371(3):224–233.

Somatuline® Autogel® (lanreotid) injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 60 mg, 90 mg och 120 mg. Somatuline Autogel är en tillväxthormonhämmerare indicerat för långtidsbehandling av patienter med akromegali då cirkulerande nivåer av tillväxthormon (GH) och/eller insulinliknande tillväxtfaktor-I (IGF-I) förblir onormala efter kirurgiskt ingrepp och/eller strålbehandling eller hos patienter för vilka kirurgi och/eller strålbehandling inte är något alternativ. Symtomlindring i samband med neuroendokrina tumörer och behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET), av grad 1 och vissa tumörer av grad 2 (Ki67-värde upp till 10 %), med ursprungslokalisering i midgut, pankreas eller av okänt ursprung, undantaget primärtumör i hindgut, hos vuxna patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom. Lanreotid kan leda till minskad hjärtfrekvens utan att nödvändigtvis nå tröskeln för bradykardi hos patienter utan underliggande hjärtproblem. Försiktighet ska därför iakttas vid start av lanreotidbehandling av patienter med bradykardi. Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. (Rx; (F); SPC april 2015). För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se.

Ipsen AB, Kista Science Tower, Färögatan 33, 164 51 Kista

IPSEN
Innovation for patient care

A large banner for the 57th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH) in Orlando, 2015. The banner features the word "HEMATOLOGY" in large, green, leafy letters. Above the letters are three smaller banners: a red one with the ASH logo, a white one with "Welcome to #ASH15", and a red one with "70 1946-2016". The background shows the modern architecture of the Orlando Convention Center.

HEMATOLOGY

57:E ASH-MÖTET, ORLANDO, 5-8 DECEMBER 2015:

PRECISIONSLÄKEMEDEL OCH NYA KOMBINATIONER

- Nya kombinationer med proteashämmare och antikroppar samt CAR-T-cellsterapi mot refraktärt multipelt myelom.
- Multikinashämmare som tillägg till standardbehandling för patienter med akut myeloisk leukemi som har FLT3-mutationer.
- Fortsatta framgångar för immunterapi med antikroppar och CTL019-celler mot svåra former av akut lymfatisk leukemi.
- Allt effektivare precisionsläkemedel och kombinationer mot kronisk lymfatisk leukemi.

Det var några teman som dominerade bland den mängd forskningsresultat som presenterades på den 57:e kongressen för ASH, American Society of Hematology, som är världens största hematologiska konferens. Mötet hölls i Orlando den 5-8 december 2015 och samlade 25 319 deltagare från 112 länder, däribland 178 från Sverige. Antalet accepterade abstracts var 5 633.

NYA TERAPIER MOT REFRAKTÄRA MYELOM

På ASH-mötet presenterades flera studier som visar att tillägg med nya läkemedel kan förlänga överlevnaden för patienter med multipelt myelom. I en internationell fas III-studie (Tourmaline-MM1 Study, NCT0156437, abstract 727) kombinerades den första orala proteasomhämmaren, ixazomib, med lena-

lidomid och dexametason till patienter med recidiverande och/eller refraktärt multipelt myelom (r/r MM). I studien randomiserades sammanlagt 722 patienter vid 147 centra i 26 länder mellan augusti 2012 och maj 2014.

Patienternas medianålder var 66 år (varierade mellan 30 och 91 år), och 59 procent hade tidigare fått en linjes behandling, de övriga två eller tre linjer.



Cirka 70 procent hade tidigare behandlat med proteasomhämmaren bortezomib, knappt hälften med talidomid och 12 procent med lenalidomid. Behandlingen gavs i form av upprepade 28-dagarscykler; där den ena gruppen fick ixazomib, lenalidomid och dexametason och den andra gruppen fick placebo, lenalidomid och dexametason enligt samma schema.

Den progressionsfria överlevnaden (median PFS) blev 20,6 månader för de patienter som fick tillägg med ixazomib, jämfört med 14,7 månader för de som fick placebo plus lenalidomid och dexametason. Andelen som uppnådde komplett respons (CR) eller mycket bra partiell respons (VGPR) var högre i ixazomibgruppen, 48,1 procent jämfört med 39 procent i placebogruppen. För ixazomibpatienterna var också mediantiden till respons kortare (1,1 respektive 1,9 månader) och mediantiden till progression (TTP) längre (21,4 respektive 15,7 månader).

– Studien visar att tillägg av ixazomib har flera fördelar, kommenterar pro-

fessor *Philippe Moreau*, University Hospital Hotel Dieu, Nantes, Frankrike. Ixazomib gav lika stor förbättring av den progressionsfria överlevnaden hos patienterna med hög cytogenetisk risk (inklusive de med deletion 17p) som hos hela patientgruppen, vilket tyder på god effekt även mot de svåraste formerna. Antalet grad 3- och 4-biverkningar var få i båda behandlingsgrupperna. Att alla tre läkemedlen ges peroralt bidrar också till att denna behandlingskombination kan bli en ny effektiv och bekväm standardbehandling för patienter med r/r multipelt myelom.

I USA godkändes behandling med ixazomib den 20 november 2015 av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA.

- Redan på ASH-mötet i San Francisco i december 2014 rapporterades resultat från fas III-studien ASPIRE (NCT01080391), som omfattade 792 patienter med r/r multipelt myelom. Studien visade att tillägg av proteashämmaren carfilzomib till lenalidomid och



”Proteashämmaren ixazomib i kombination med lenalidomid och dexametason kan bli en ny effektiv peroral standardbehandling för patienter med reciderande/refraktärt multipelt myelom”, säger Philippe Moreau, University Hospital Hotel Dieu, Nantes, Frankrike.



dexametason resulterade i en progressionsfri överlevnad på 26,3 månader, jämfört med 17,6 månader för de patienter som fick placebo plus lenalidomid och dexametason.

I Orlando presenterades en subgruppsanalys av ASPIRE, inriktad på betydelsen av patienternas cytogenetiska risk (abstract 731). Högriskgruppen bestod av patienter med den genetiska subtypen t(4;14) eller t(14;16) eller deletion 17p i minst 60 procent av plasmacellerna. Alla övriga patienter räknades till standardriskgruppen.

För patienterna i högriskgruppen ledde tillägg av carfilzomib till en progressionsfri överlevnad på 23,1 månader, jämfört med 13,9 månader för dem som fick placebo plus lenalidomid och dexametason. Motsvarande siffror för standardriskgruppen blev 29,6 månader respektive 19,5 månader. I båda grupperna innebar alltså tillägg av carfilzomib en förlängd PFS med mer än nio månader.

I en tidigare fas III-studie (ENDEAVOR, NCT01568866) omfattande 929 patienter med t/r MM jämfördes carfil-

zomib med den äldre proteashämmaren bortezomib. Den progressionsfria överlevnaden för de patienter som fick kombinationen carfilzomib plus dexametason var nästan dubbelt så lång (18,7 månader) som för de patienter som fick bortezomib plus dexametason (9,4 månader).

På ASH-mötes presenterades även för denna ENDEAVOR-studie en subgruppsanalys baserad på patienternas cytogenetiska risk (abstract 30). Här bestod högriskgruppen av patienter med den genetiska subtypen t(4;14) eller t(14;16) i minst 10 procent av plasmacellerna, eller deletion 17p i minst 20 procent av plasmacellerna.

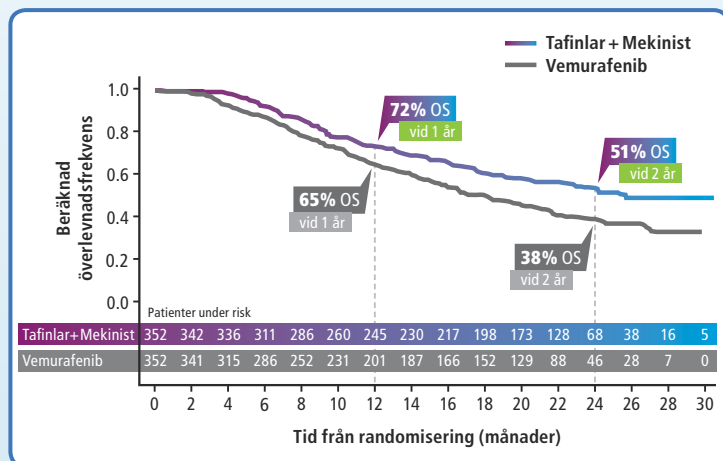
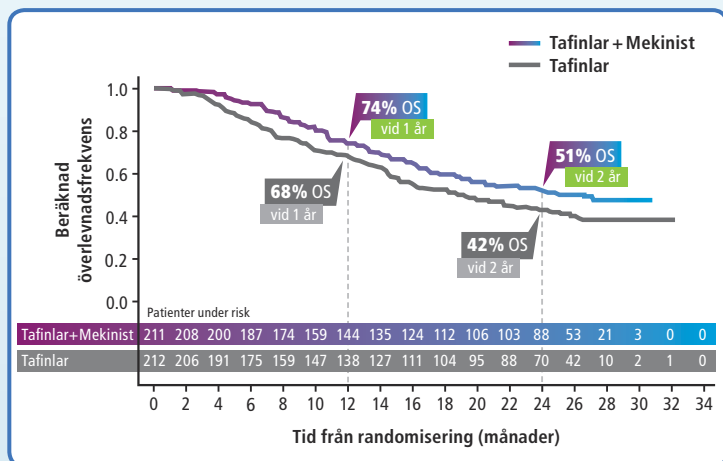
Även i denna högriskgrupp gav carfilzomib bättre resultat än bortezomib, men skillnaderna var betydligt mindre än för patientgruppen som helhet. Den progressionsfria överlevnaden blev 8,8 månader för den grupp som fick kombinationen carfilzomib plus dexametason, jämfört med 6,0 månader för de som behandlades med bortezomib och dexametason.

- Den monoklonala CD38-antikroppen daratumumab har i flera studier, både som monoterapi och i kombinationsbehandlingar, visat god effekt hos patienter med t/r multipelt myelom. Den 16 november 2015 godkände FDA i USA daratumumab för behandling av patienter som tidigare fått tre eller fler linjers behandling. På ASH-mötet presenterades uppdaterade resultat från en fas I/II-studie där daratumumab ges i kombination med lenalidomid och dexametason (GEN503, abstract 507).

I studiens andra del ingår 32 patienter med recidiverande multipelt myelom som tidigare fått minst en linjes behandling. Behandlingen ges i 28-dagarscykler, där dosen av daratumumab är 16 mg/kg. Den totala responsfrekvensen (ORR) var 81 procent, därav uppnådde 34 procent komplett respons. Mediantid till första respons var en månad och till bästa respons 5,1 månad. Efter 12 månader var 91 procent av patienterna fria från sjukdomsprogression och efter 18 månader 72 procent (median-PFS hade då alltså inte nåtts). Total

Behandling med Tafinlar + Mekinist i 1:a linjen påvisar större OS effekt än vid behandling med BRAF inhibitor i monoterapi

25 månader överlevnad i median



Konsekventa överlevnadsvinster i två stycken randomiserade kliniska studier¹⁻⁴

	COMBI-d		COMBI-v	
	Tafinlar + Mekinist	Tafinlar	Tafinlar + Mekinist	Vemurafenib
1 år OS (% patienter)	74%	68%	72%	65%
2 år OS (% patienter)	51%	42%	51%	38%
Median OS	25.1 månader	18.7 månader	25.6 månader	18.0 månader

Tafinlar® (dabrafenib) Rx, F, ATC-kod: L01XE23

Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Beredningsform: Kapslar å 50 mg eller 75 mg. **Verksamma beståndsdelar:** dabrafenib. **Indikation:** Dabrafenib som monoterapi eller i kombination med trametinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar dabrafenib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Tafinlar enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Tafinlar kan ge pyrexia (feber) av olika grad och frekvens. Febern kontrolleras med hjälp av febernedsättande läkemedel. Om patientens feber stiger över eller är lika med 38,5 grader skall behandlingen avbrytas. För fullständig förskrivarinformation och pris, se Fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2015-09-24.

Mekinist® (trametinib) Rx, EF, ATC-kod: L01XE25

Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Beredningsform: Tabletter å 0,5 mg eller 2 mg. **Verksamma beståndsdelar:** trametinib. **Indikation:** Trametinib som monoterapi eller i kombination med dabrafenib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar trametinib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Mekinist enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Mekinist kan i kombination med Tafinlar ge pyrexia (feber) av olika grad och frekvens. Om patientens feber stiger över eller är lika med 38,5 grader skall behandlingen avbrytas. Febern kontrolleras med hjälp av febernedsättande läkemedel. Se Tafinlar SPC avseende dosmodifikationer, Mekinist behöver inte dosmodifieras när det ges i kombination med Tafinlar. För fullständig förskrivarinformation och pris, se Fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2015-08-25.

Referenser: 1. Adapted from Long GV, et al. Lancet. Published online ahead of print May 31, 2015. 2. Adapted from Tafinlar Summary of Product Characteristics; 2015. 3. Tafinlar produktresumé 2015-09-24. 4. Updated OS analysis COMBI-v, adapted from Caroline Robert oral presentation ECCO 2015.

Om du vill rapportera en biverkan eller oönskad händelse, kontakta biverkningsenheten på Novartis. Telefon: 08-732 32 00. Postadress: Biverkningsenheten, Novartis, Box 1150, SE-183 11 Täby, Sweden.



Enligt Torben Plesner, Vejle Hospital i Danmark, inducerar den monoklonala CD38-antikroppen daratumumab i kombination med lenalidomid och dexametason snabb, djup och varaktig respons hos patienter med recidiverande multipelt myelom.

överlevnad (OS) vid 18 månader var 90 procent.

– Studien visar att daratumumab i kombination med lenalidomid och dexametason inducerar snabb, djup och varaktig respons, säger professor *Torben Plesner*, Department of Hematology, Vejle Hospital i Danmark. Kombinationen har en gynnsam säkerhetsprofil, och inga allvarliga biverkningar tillkom när daratumumab adderades till lenalidomid och dexametason. Drygt hälften av patienterna fick infusionsrelaterade reaktioner av grad 2 eller lägre, men de kunde hanteras med premedicinering och minskad infusionstakt.

För närvarande pågår randomiserade fas III-studier där daratumumab ges i kombination med lenalidomid och dexametason till patienter med r/r MM (POLLUX, NCT02076009) samt till nydiagnostiserade myelompatienter (MAIA, NCT02252172).

- Möjligen kan en annan form av immunterapi, nämligen med CAR-T-celler, utvecklas till en effektiv behandling

även mot svåra former av multipelt myelom. CAR står för chimeric antigen receptor, och denna teknik innebär i korthet att T-celler modifieras genetiskt så att de kraftfullt angriper maligna celler som uttrycker specifika antigen. Behandling med en variant av denna metod, CTL-019-celler, har de senaste åren gett mycket goda resultat vid svåra former av B-cells-maligniteter (se längre fram i artikeln).

Dr *James Kochenderfer*, Medical Oncology Branch, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Bethesda, USA, är en av de ledande företrädarna när det gäller kliniska studier med CAR-T-celler. Nu presenterade han den första studien där denna behandlingsprincip använts till patienter med r/r multipelt myelom (abstract LBA-1).

Bakgrunden är att antigenet BMCA (B-cell maturation antigen, synonymt med CD269) uttrycks på tumörcellerna hos 60-70 procent av patienterna med multipelt myelom. Normalt uttrycks BCMA bara av plasmaceller och en liten del av B-cellerna. Med avancerad genetik modifierar forskarna autologa T-celler så att de, när de återförs till patienten, med hög specificitet attackerar de maligna och normala celler som har antigenet BCMA.

I denna första kliniska studie med sådana CAR-BCMA-T-celler gavs infusioner till tolv patienter med avancerat multipelt myelom. I genomsnitt hade dessa patienter tidigare fått sju linjers behandling. Fyra olika dosnivåer användes; 0,3 miljoner T-celler per kg kroppsvikt samt en, tre, respektive nio miljoner per kg kroppsvikt. Hos åtta av patienterna ledde behandlingen till att sjukdomen hölls stabil (SD) i ett antal veckor (från två till mer än tio veckor). Två uppnådde partiell respons (PR) och en mycket god partiell respons (VGPR) i upp till åtta veckor.

Mest anmärkningsvärt var att en av de patienter som fick den högsta dosen, nio miljoner T-celler per kg kroppsvikt, uppnådde en stringent komplett respons. Före behandlingen var mer än 90 procent av patientens benmärg uppfylld av myelomceller, men efter cirka sex veckor hade de maligna cellerna helt eliminerats. Tre månader efter behandlingen var patienten fortfarande i remission. Denna patient som uppnådde bäst effekt

av T-cellsinfusionerna drabbades också av de svåraste biverkningarna, bland annat cytokine release syndrom (som även är vanligt vid motsvarande behandling med CTL019-celler).

– För första gången har vi nu visat att CAR-T-celler som riktas mot BCMA kan eliminera multipelt myelom hos människa, kommenterar *James Kochenderfer*. Den patient som uppnådde bäst effekt hade en mycket stor tumörbörda av kemoterapi-resistenta myelomceller, och dessa försvann helt efter T-cellsinfusionerna. Biverkningarna var betydande men behandlingsbara och reversibla. Vår slutsats är att anti-BCMA CAR-T-celler kan bli en framgångsrik terapi för patienter med avancerat multipelt myelom.

MULTIKINASHÄMMARE FÖRBÄTTRADE ÖVERLEVNAD I FLT3-AML

Omkring en tredjedel av patienterna med akut myeloisk leukemi, AML, har FLT3-mutationer, som aktiverar cancer-cellerna och är förknippade med sämre prognos. I den internationella randomiserade fas III-studien RATIFY



"Vi har nu för första gången visat att immunterapi med CAR-T-celler som riktas mot BCMA kan eliminera multipelt myelom hos människa", säger *James Kochenderfer*, National Cancer Institute, Bethesda, USA.





(CALGB 10603) gavs den orala multikinashämmaren midostaurin (PKC412) som tillägg till standardbehandling till nydiagnostiserade AML-patienter som alla hade FLT3-mutationer (abstract 6).

Från maj 2008 till oktober 2012 screenades sammanlagt 3 279 tidigare obehandlade AML-patienter från 225 centra i 17 länder med avseende på FLT3-mutationer, och av dessa rekryterades 717 patienter mellan 18 och 60 år. De randomiserades bland annat efter vilka subtyper av mutationer i FLT3 de hade, antingen TKD (tyrosine kinase domain) eller ITD (internal tandem duplications), de senare uppdelade i ITD 0,05-0,7 (low allelic mutation fraction) respektive ITD högre än 0,7 (high allelic mutation fraction).

Patienterna behandlades med antingen midostaurin eller placebo som tillägg till sedvanlig cytostatikaterapi. Doseringen av midostaurin var 50 mg två gånger om dagen 8-21 under induktions- och konsolideringscyklerna. Sam-

ma dos gavs sedan som mono- och underhållsterapi i ett år efter avslutad konsolidering. Stamcellstransplantation var tillåten. Studiens primära endpoint var total överlevnad, OS.

Vid utvärderingen var det ingen patient som stod kvar på någon aktiv anti-leukemisk behandling, och medianuppföljningstiden för de överlevande patienterna var 57 månader. Den totala femårsöverlevnaden var 50,9 procent för de patienter som fick tillägg av midostaurin, jämfört med 43,9 procent för de som fick placebo. Median-OS blev 74,7 månader för midostauringruppen och endast 25,6 månader i placebogruppen. Den händelsefria överlevnaden (median-EFS) var betydligt lägre, 8,0 månader för midostaurin och bara 3,6 månader för placebo.

Drygt hälften av patienterna genomgick allogen stamcellstransplantation, 58 procent i midostauringruppen och 54 procent i placebogruppen. Mediantiden till transplantationen var likartad i båda

behandlingsarmarna, och skillnaderna i OS- och EFS mellan behandlingsgruppen och placebogruppen var ungefär desamma om man i de statistiska analyserna inte räknade med de som transplanterades.

Fördelarna med midostaurin gentemot placebo var ungefär lika stora i de tre olika genetiska subgrupperna: Patienterna med FLT3-TKD-mutationer hade längst överlevnad, därefter de med FLT3-ITD 0,05-0,7 (low allelic mutation fraction) och sämst de som hade FLT3-ITD mer än 0,7 (high allelic mutation fraction). Analyserna av allvarliga biverkningar (grad 3 och högre) visade inga statistiskt signifikanta skillnader mellan midostaurin- och placebogruppen.

– Vår studie visar att tillägg av multikinashämmaren midostaurin till standard cytostatikaterapi förbättrar den händelsefria och totala överlevnaden hos vuxna nydiagnostiserade AML-patienter med FLT3-mutationer, säger professor *Richard Stone*, Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston,



"Tillägg av multikinashämmaren midostaurin till standardterapi med cytostatika förbättrar överlevnaden hos AML-patienter med FLT3-mutationer, vilket är ett efterlängtat framsteg för denna svårbehandlade patientgrupp", säger Richard Stone, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, USA.

USA. Det är ett efterlängtat framsteg för denna svårbehandlade patientgrupp. Midostaurin i kombination med cytostatika bör nu också utvärderas för andra grupper av AML-patienter, till exempel de med FLT3 wild type och även för patienter i andra åldrar än 18-60 år.

FORTSATTA FRAMGÅNGAR MED IMMUNTERAPI MOT ALL

Under de senaste åren har det rapporterats lovande resultat av behandling med den bispecifika antikroppen blinatumumab mot svåra former av B-cells-ALL, akut lymfatisk leukemi. Mer än 90 procent av leukemicellerna i olika B-cells-maligniteter uttrycker ytantigenet CD19. Blinatumumab binder dels till CD19 på B-cellerna, dels till CD3 på T-celler. Det gör att cytotoxiska T-celler stimuleras till att angripa och eliminera CD19-positiva leukemiceller. Blinatumumab har nyligen godkänts både i USA och Europa och har i FASS indikationen "behandling av vuxna med Phi-

ladelphia-negativ recidiverande eller refraktär pre-B akut lymfatisk leukemi".

På ASH-mötet presenterades bland annat en långtidsuppföljning av en internationell fas II-studie (abstract 680) där blinatumumab gavs till 116 vuxna B-ALL-patienter som var i remission men som trots tre eller flera intensiva cytostatikabehandlingar hade minimal kvarvarande sjukdom, MRD (definierad som en eller fler leukemiceller per tusen celler). De allra flesta ALL-patienter som har kvar eller utvecklar MRD efter standardinduktions- och konsolideringsbehandling drabbas av återfall trots fortsatt kemoterapi, och de som haft hög MRD har ökad återfallsrisk även efter genomgången stamcellstransplantation.

Blinatumumab, 15 mikrogram per kvm dagligen, gavs som kontinuerlig intravenös infusion i fyra veckor, följt av två veckors uppehåll. Patienternas medianålder var 45 år (18-76 år), och de fick högst fyra behandlingscykler med blinatumumab. Ingen av patienterna



Enligt Nicola Göckbuget, Goethe University Hospital, Frankfurt, Tyskland, kan behandling med blinatumomab effektivt eliminera minimal kvarvarande sjukdom hos ALL-patienter, vilket har stor betydelse för det fortsatta förloppet.

hade tidigare genomgått allogen stamcellstransplantation, men när som helst efter den första cykeln kunde de som uppfyllde transplantationskriterierna erbjudas en sådan.

Efter den första behandlingscykeln med blinatumomab uppnådde hela 80 procent komplett MRD-respons, det vill säga att kvarvarande sjukdom inte kunde detekteras. Medianöverlevnaden (OS) för hela patientgruppen var 36,5 månader, och efter 18 månaders uppföljning var den återfallsfria överlevnaden (RFS) 54 procent. Mer än hälften, 67 procent, av patienterna kunde genomgå stamcellstransplantation när de var i kontinuerlig remission efter behandling med blinatumomab.

– Resultaten visar att behandling med blinatumomab eliminerade minimal kvarvarande sjukdom hos många av patienterna, vilket hade stor betydelse för det fortsatta förloppet, kommenterar dr Nicola Göckbuget, chef för Study Center of the Comprehensive Cancer Center, Goethe University Hospital, Frankfurt, Tyskland. De patienter som uppnådde komplett MRD-respons efter behand-

ling med blinatumomab hade längre total överlevnad, återfallsfri överlevnad och längre varaktighet av respons, jämfört med dem som inte uppnådde komplett MRD-respons. Detta understryker vikten av att så tidigt och effektivt som möjligt eliminera minimal kvarvarande sjukdom vid ALL. Hur den efterföljande stamcellstransplantation i sig påverkade resultaten kunde dock inte utvärderas i denna studie.

- På ASH-mötet presenterades också flera studier av immunterapi med genetiskt modifierade T-celler, så kallade CTL019-celler. Metoden har visat anmärkningsvärt goda resultat mot svåra former av B-cells maligniteter, och hittills har mer än 200 patienter behandlats. En av de mest uppmärksammade presentationerna (abstract 681) innehöll uppdaterade resultat från en pilotstudie med totalt 59 unga patienter med recidiverande/refraktär akut lymfatisk leukemi (r/r ALL).

Patienternas ålder varierade mellan 4 och 24 år (median 11 år). Alla hade fått två eller flera återfall, och majoriteten var refraktära mot tidigare terapier, inklusive stamcellstransplantation. Patienterna fick en medians dos av 4,3 miljoner CTL019-celler per kg kroppsvikt, infunderade under ett eller två (i ett fall tre) dygn. Medianuppföljningstiden var tolv månader.

– En månad efter behandlingen hade 55 patienter, 93 procent, uppnått komplett remission, berättar professor *Stephan Grupp*, Division of Oncology and Center for Childhood Cancer Research, Children's Hospital of Philadelphia, USA. Den remissionsfria överlevnaden var efter sex månader 76 procent och efter tolv månader 55 procent. Total överlevnad ett år efter behandlingen var 78 procent. Hittills har 18 patienter varit i remission längre än ett år, några i mer än tre år, och 13 av dessa har inte fått någon ytterligare antileukemisk terapi. Ännu har inget återfall inträffat senare än ett år efter CTL019-terapi.

Fyra av de 55 patienterna, sju procent, svarade inte alls på behandlingen med CTL019-celler. Man vet inte varför, men enligt Stephan Grupp kan det vara någon inneboende faktor i deras modifierade T-celler som gör att de inte förökar sig in vivo, och då uteblir naturligtvis responsen. Två tredjedelar av återfallen

berodde på "antigen escape", det vill säga att leukemicellerna efter ett antal månader förändrades från att vara CD19-positiva till att bli CD19-negativa. En tredjedel av de patienter som fick återfall var fortfarande CD19-positiva; hos de flesta av dessa hade av någon anledning de infunderade CTL019-cellerna försvunnit inom tre till sex månader.

Fem patienter hade tidigare hade varit refraktära mot terapi med antikroppen blinatumomab, men fyra av dessa uppnådde komplett remission av CTL019-behandlingen. Tre av dem fick dock senare återfall på grund av att deras sjukdom blev CD19-negativ. Sex av de patienter som fick återfall eller inte alls svarade på CTL019-behandlingen genomgick en efterföljande stamcellstransplantation, och en patient fick istället donor lymphocyte infusion (DLI).

De allra flesta patienter, 90 procent, drabbades av cytokine release syndrome (CRS grad 1-4) som en följd av det stora sönderfallet av leukemiceller. Detaljerade cytokinanalyser visade värden upp



"Behandling med CTL019-celler kan orsaka komplett remission som i vissa fall består i mer än tre år hos barn och unga vuxna med svår recidiverande/refraktär ALL", säger Stephan Grupp, Center for Childhood Cancer Research, Children's Hospital of Philadelphia, USA.

Boka dig för vårt **nyhetsbrev** och Onkologi i Sverige som **blädderbar PDF**



Vi skickar sedan flera år tillbaka ett nyhetsbrev där vi länkar de nyheter vi lagt ut på **www.onkologiisverige.se** under veckan som gått. Det blir med andra ord en bra sammanfattning av nyhetsflödet inom ert område. Om du vill hålla dig uppdaterad går du in på webbsidan och anmäler dig i det formulär du hittar under en stor knapp som det står prenumerera på i högerspalten på förstasidan. Där kan du också klicka för om du vill ha tidningen som blädderbar PDF. Om du hellre skickar ett mail med uppgifterna till **redaktionen@pharma-industry.se** går det lika bra.

Onkologi i Sverige
den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

Pharma Industry Publishing AB
Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
telefon +46 8 570 10 520
e-mail: redaktionen@pharma-industry.se
Hemsida: www.pharma-industry.se



till tusen gånger det normala av IL-6 och IF-gamma, och även nivåerna av IL-2R var kraftigt förhöjda. Knappt en tredjedel av patienterna fick så kraftig CRS att de behövde behandling på grund av hemodynamisk eller respiratorisk instabilitet. I samtliga fall kunde CRS-reaktionerna framgångsrikt hävas, bland annat med IL-6-receptorantagonisten tocilizumab och kortikosteroider.

Den B-cellsplasi som följer av lyckad CTL019-terapi har kontinuerligt behandlats med immunglobuliner intravenöst, och det har inte inträffat några allvarliga infektionskomplikationer. Man har inte heller noterat några GVHD-reaktioner hos de 35 patienter som tidigare genomgått allogen stamcellstransplantation, detta alltså trots att de T-celler som man samlade in och efter den genetiska modifieringen infunderade tillbaka till respektive patient ursprungligen kom från en donator.

– Vår studie visar att CTL019-celler kraftfullt kan föröka sig in vivo och orsaka komplett remission som i vissa fall kan bestå i mer än tre år hos barn och unga vuxna med svår recidiverande/re-

"Hos 30-40 procent av vuxna patienter med BCP-ALL uttrycks antigenet CD20 på leukemi-cellerna, och det anses vara förknippat med sämre prognos."

fraktär ALL, summerar Stephan Grupp. Behandlingen kan även vara livräddande för patienter som fått återfall efter allogen stamcellstransplantation. Men tyvärr fungerar inte behandlingen för alla, och vi behöver bland annat få svar på varför vissa patienter utvecklar CD19-negativitet och varför en del får återfall trots att deras leukemiceller fortfarande är CD19-positiva. Flera fas II-multicenter-studier med CTL019-celler är nu på gång.

- Hos 30-40 procent av vuxna patienter med BCP-ALL (B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia) uttrycks antigenet CD20 på leukemicellerna, och det anses vara förknippat med sämre prognos. Terapi med den monoklonala CD20-antikroppen rituximab har signifikant förbättrat överlevnaden vid bland

annat B-cells non-Hodgkin's lymfom, och en retrospektiv studie tyder på att även patienter med BCP-ALL kan ha nytta av detta läkemedel. På ASH-mötet presenterades resultat från den första randomiserade studien som utvärderar effekterna av rituximab som tillägg till kemoterapi för patienter med BCP-ALL (GRAALL-R 2005, abstract 1).

I studien ingick 209 nydiagnostiserade och tidigare obehandlade patienter med Ph-negativ BCP-ALL. De var alla CD20-positiva, enligt definitionen att 20 procent eller mer av deras leukemiceller uttryckte antigenet CD20. Medianåldern var 40 år (18-59 år). Hälften av patienterna fick sedvanlig cytostatikaterapi, medan den andra hälften under de olika behandlingsfaserna dessutom fick sammanlagt 16-18 doser av rituximab.



Enligt Sebastian Maury, Hopital Henri Mondor, Créteil, Frankrike, bör tillägg med den monoklonala antikroppen rituximab till sedvanlig cytostatikaterapi bli standardbehandling mot CD20-positiv BCP-ALL.

För de patienter som hade en eller flera högriskfaktorer och en möjlig donator, erbjöds allogen stamcellstransplantation när de hade uppnått den första kompletta remissionen. Medianuppföljningstiden var 30 månader.

– Den händelsefria överlevnaden blev 65 procent i den grupp som fick tillägg med rituximab jämfört med 52 procent för dem som enbart fick standardbehandling, säger professor *Sebastian Maury*, Hematology, Hopital Henri Mondor, Créteil, Frankrike. Även den totala överlevnaden var längre för rituximab-gruppen när man i analyserna inte räknar med de patienter som genomgick stamcellstransplantation. Antalet allvarliga biverkningar skilde sig inte nämnvärt mellan de båda patientgrupperna. Vår slutsats är att tillägg med rituximab bör bli standardbehandling mot CD20-positiv BCP-ALL, men optimalt dosschema för rituximab är ännu inte fastställt.

GODA RESULTAT AV PRECISIONS-LÄKEMEDEL MOT KLL

Även vid detta ASH-möte presenterades nya framgångar med precisionsläkeme-

del mot kronisk lymfatisk leukemi, KLL. Läkemedlet ibrutinib är en potent hämmare av enzymet Brutons tyrosinkinasa (BTK), som är en viktig signalmolekyl för B-cellsreceptorn och som visar sig vara en betydelsefull sjukdomsdrivande mekanism vid flera B-cells maligniteter. Ibrutinib har i ett flertal tidigare studier visat sig effektivt mot bland annat refraktära former av KLL. Några av de godkända indikationerna för ibrutinib i vårt land är vuxna patienter "som har fått minst en tidigare behandling, eller som första linjens behandling vid förekomst av 17p-deletion eller TP53-mutation hos patienter som är olämpliga för immunkemoterapi".

– För gamla och sköra KLL-patienter är fludarabin-baserade cytostatikaregimer olämpliga, och därför används ofta klorambucil som första linjens behandling till äldre, säger *Alessandra Tedeschi*, läkare vid Azienda Ospedaliera Niguarda Cà Granda, Milano, Italien. I en tidigare fas II-studie har monoterapi med ibrutinib gett mycket goda resultat hos nydiagnostiserade KLL-patienter under 65 år. Vi har nu genomfört en internationell randomiserad fas III-studie där behandling med ibrutinib jämfördes med klorambucil till patienter 65 år och äldre som inte tidigare fått någon antileukemisk terapi.

I studien (RESONATE-2, abstract 495) ingick 269 patienter med aktiv sjukdom, medianålder 73 år. KLL-patienter med 17p-deletion exkluderades, liksom de som behandlades med warfarin. Hälften av patienterna fick ibrutinib (fram till sjukdomsprogression eller oacceptabla biverkningar) och den andra halvan klorambucil. Medianuppföljningstiden var 18,4 månader.

Resultaten visade stora fördelar för ibrutinib gentemot klorambucil. Den progressionsfria överlevnaden vid 18 månader var 94 procent för ibrutinib-patienterna, jämfört med 45 procent för klorambucil-gruppen. Total överlevnad vid 24 månader var 98 procent (ibrutinib) respektive 85 procent (klorambucil). Biverkningar som ledde till avbruten behandling var mer än dubbelt så vanliga bland klorambucil-patienterna. När studien avslutades stod 87 procent av ibrutinibpatienterna kvar på läkemedlet, och 32 procent av de som först fick klorambucil hade korsats över till ibrutinib.

– Risken för sjukdomsprogression var 91 procent lägre och risken att avlida 84 procent lägre för de patienter som fick ibrutinib jämfört med de som fick klorambucil, kommenterar *Alessandra Tedeschi*. Ibrutinib-behandlingen ledde också till förbättrad benmärgsfunktion med bestående ökning av hemoglobin- och trombocytnivåerna. Sammantaget visar vår studie att monoterapi med ibrutinib är överlägset traditionell kemoterapi som första linjens behandling till KLL-patienter som är 65 år och äldre och som inte tidigare har fått antileukemisk behandling.

• Ett annat nyligen registrerat läkemedel mot kronisk lymfatisk leukemi är PI3Kdelta-hämmaren idelalisib, som i Sverige är godkänt i kombination med rituximab till vuxna KLL-patienter som har fått minst en tidigare behandling och som första linjens behandling vid 17p-deletion eller TP53-mutation hos patienter som inte är lämpliga för immunkemoterapi. Idelalisib inducerar



"Monoterapi med BTK-hämmaren ibrutinib är överlägset klorambucil som första linjens behandling till KLL-patienter äldre än 65 år som inte tidigare har fått antileukemisk behandling", säger *Alessandra Tedeschi*, Azienda Ospedaliera Niguarda Cà Granda, Milano, Italien.

apoptos och hämmar proliferation samt motverkar homing och retention av maligna B-celler i tumörens mikromiljö.

Andrew Zelenetz, onkolog vid Department of Medicine, Lymphoma Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, redogjorde för en randomiserad, dubbelblind fas III-studie där idelalisib respektive placebo gavs som tillägg till bendamustin och rituximab till patienter med recidiverande/refraktär kronisk lymfatisk leukemi, r/r KLL (NCT01569295, abstract LBA-5).

Drygt hälften av patienterna var under 65 år, knappt hälften var i rai-stadium III eller IV och de hade tidigare fått mellan en och tretton tidigare behandlingar (median två). Medianuppföljningstiden var tolv månader. Behandlingsgruppen, 195 patienter, fick sex 28-dagarscykler med bendamustin och rituximab samt idelalisib kontinuerligt, två gånger dagligen. Övriga 195 patienter fick placebo istället för idelalisib.

Den progressionsfria överlevnaden (median-PFS) blev 23,1 månader i idelalisib-gruppen jämfört med endast 11,1 månader i placebogruppen. Kombinati-

onen idelalisib plus bendamustin och rituximab gav bättre resultat i samtliga subgrupper, oavsett om patienterna hade eller inte hade 17p-deletion, IGHV- eller TP53-mutationer. I idelalisib-gruppen inträffade totalt 34 dödsfall jämfört med 51 i placebo-gruppen. Antalet allvarliga biverkningar, grad 3 och högre, var dock fler bland de patienter som fick tillägg med idelalisib.

– Studien visar att idelalisib är överlägset placebo som tillägg till bendamustin och rituximab för patienter med recidiverande/refraktär KLL, summerar Andrew Zelenetz. Såväl progressionsfri som total överlevnad var betydligt längre för de patienter som fick idelalisib. Säkerhetsprofilen var acceptabel och i linje med tidigare studier. Vår slutsats är att kombinationen idelalisib plus bendamustin och rituximab representerar en ny, viktig behandlingsmöjlighet för patienter med r/r KLL.

• Prognosen för KLL-patienter med 17p-deletion är som regel dålig, och även med modern immunkemoterapi är den progressionsfria överlevnaden (median-PFS) mindre än 12 månader. Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) är en oral selektiv BCL2-hämmare som inducerar apoptos i KLL-celler oberoende av p53. En tidigare fas I-studie har visat att venetoclax ledde till 79 procents ORR (overall response rate) vid r/r KLL, däribland patienter som hade 17 p-deletion. På ASH-mötet redovisades resultat från en fas II-studie där venetoclax gavs som monoterapi till 107 KLL-patienter, varav alla utom en hade 17p-deletion (abstract LBA-6).

Patienternas medianålder var 67 år (37-85 år), och de hade tidigare fått mellan en och tio behandlingar (median två). Drygt en tredjedel var refraktära mot fludarabin och hälften refraktära mot bendamustin. Risken för TLS (tumor lysis syndrome) på grund av mycket stora lymfkörtlar bedömdes vara hög hos drygt 40 procent av patienterna. För att förebygga detta gavs venetoclax i successivt ökande doser under fem veckor; 20, 50, 100, 200 respektive 400 mg dagligen. Behandlingen med 400 mg fortsatte sedan fram till sjukdomsprogression eller tills den avbröts av andra orsaker. Medianuppföljningstid var 12,1 månader.



"Vi hoppas att venetoclax kan bli ett effektivt kompletterande läkemedel för patienter med recidiverande/refraktär KLL som har 17p-deletion", säger Stephan Stilgenbauer, Ulm University, Tyskland.

Responsen bedömdes både av forskarna och av en oberoende granskningskommitté (IRC). Enligt den sistnämnda var den totala responsfrekvensen (OR) 79,4 procent, och av dessa hade 7,5 procent uppnått komplett respons. Mediantid till första respons var 0,8 månader och till komplett respons 8,2 månader. Den progressionsfria överlevnaden vid 12 månader var 72 procent och total överlevnad 87 procent. Av de 45 patienter som testades hade 18 inga tecken på kvarvarande sjukdom i perifert blod.

– Resultaten visar att monoterapi med venetoclax även hos dessa KLL-patienter med ultrahög risk kan ge hög responsfrekvens samt djup och varaktig remission, kommenterar professor Stephan Stilgenbauer, Department of Internal Medicine III, Ulm University, Tyskland. Biverkningarna var acceptabla och skilde sig inte nämnvärt från sedvanlig immunkemoterapi. Vår förhoppning är att venetoclax kan bli ett attraktivt komplement till nya behandlingskombinationer för r/r KLL-patienter med 17p-deletion.



Enligt Andrew Zelenetz, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, är tillägg av PI3Kdelta-hämmaren idelalisib till bendamustin och rituximab en viktig ny behandlingskombination för patienter med recidiverande/refraktär KLL.

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT
FOTO: AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY

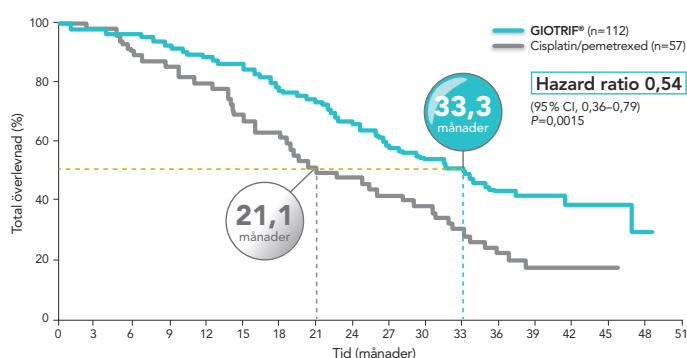


2:a generationens EGFR-TKI för 1:a linjens behandling

GIOTRIF® (afatinib) – irreversibel ErbB-familjeblockerare för patienter med EGFR M+ NSCLC



LUX-Lung 3 OS-data: Planerad subgruppsanalys – deletion 19-patienter²



- **46% minskning** av den relativa mortalitetsrisken hos deletion 19-patienter (HR 0,54; 95% KI 0,36–0,79; p=0,0015)².
- **53% minskning** av den relativa risken för tumörprogression hos patienter med vanliga mutationer (HR 0,47; 95% KI 0,34–0,65; p<0,001)¹.*

*Vanliga mutationer: deletion 19 och L858R.

Referenser:

1. Sequist LV et al. J Clin Oncol 2013;31(27):3327–34. 2. Yang JC et al. Lancet Oncol 2015;16(2):141–51.

GIOTRIF® (afatinib), proteinkinashämmare, selektiv, irreversibel blockerare av ErbB-familjen. Rx, F. **Indikation:** Monoterapi indicerat vid behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande mutation(er) av epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) och som tidigare inte behandlats med annan EGFR-TKI. **Varningar och försiktighet:** Vid långvariga diarréer finns risk för dehydrering varför noggrann monitorering och behandling är viktigt. Patienter som plötsligt utvecklar lungsymtom såsom andnöd, hosta och feber, ska avbryta behandling med Giotrif® under diagnostisk utredning för lungfibros. **Förpackningar och styrkor:** Giotrif® ges i tablettform och finns som 20 mg, 30 mg, 40 mg och 50 mg. Rekommenderad dos är 40 mg en gång om dagen. **Datum för senaste översyn av produktresumén:** 19 november 2015. För pris och ytterligare information se www.fass.se. **Utgivningsår:** 2015. Boehringer Ingelheim Sverige AB, 08-721 21 00.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning för att möjliggöra snabb identifikation av ny säkerhetsinformation.

Votrient – för första linjens behandling av avancerad njurcancer

Fördröjer progressen av avancerad njurcellscancer

11,1 månaders progressionsfri överlevnad (PFS) för behandlingsnaiva patienter

- jämfört med 2,8 månader med placebo ($p < 0,0001$)^{1,2}

COMPARZ

- Minst lika effektivt som sunitinib vad gäller PFS enligt oberoende granskning³
- >2 års total överlevnad – samma som för sunitinib ($p = 0,24$)⁴
- 31% objektiv respons – signifikant bättre än sunitinib ($p = 0,03$)³



Votrient®
pazopanib

Votrient (pazopanib) F, Rx, ATC-kod: L01XE11. Beredningsform: Tabletter á 200 mg eller 400 mg. Verksamma beståndsdelar: pazopanib. **Indikationer:** Motient är avsett som första linjens behandling av avancerad njurcellscancer (RCC) för vuxna och till patienter som tidigare erhållit cytokinbehandling för avancerad sjukdom. Motient är avsett för behandling av vuxna patienter med specifika undergrupper av avancerat mjukdelssarkom (STS) som tidigare erhållit kemoterapi för metastaserande sjukdom eller för vilka sjukdomen har progredierat inom 12 månader efter (neo) adjuvant behandling. För ytterligare information och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2015-07-17. **Varningar och försiktighet:** Motient är kontraindicerat vid överkänslighet mot den aktiva substansen (pazopanib) eller mot något hjälpämne som anges under Innehåll i produktresumén. Fall av leversvikt har rapporterats under behandling med pazopanib. Administrering av pazopanib till patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion ska göras med försiktighet och under noggrann övervakning. I kliniska studier med pazopanib har fall av hypertoni inträffat, inklusive nyligen diagnostiserade symtomatiska episoder av förhöjt blodtryck (hypertensiv kris). De vanligaste biverkningarna som förekommer vid behandling med Motient är fatigue, handfot syndrom, smäkförändringar och hudutslag.

Om du vill rapportera en biverkan eller önskad händelse, kontakta biverkningsenheten på Novartis. Telefon: 08-732 32 00. E-post: safety.se@novartis.com

Referenser: 1. Motient fass.se. 2. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced and/or metastatic Renal Cell Carcinoma: results of randomized Phase III trial. J Clin Oncol 2010; 28(6): 1061-1068. 3. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. N Eng J Med 2013; 369: 722-731. 4. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, et al. Overall survival in renal-cell carcinoma patients with pazopanib versus sunitinib. N Eng J Med 2014; 370: 1769-1770.