i sverige
Onkologi
den oberoende tidningen för svensk cancervård

Ny studie om sambandet PC och assisterad befruktning

Nytt testsystem för bröstcancer

ALGORITM HITTADE oväntad behandling

Anpassningen av cancervården – så ser det ut under pandemin

NY KUNSKAP ger kirurger större frihet

RISE STORSATSAR på avancerade terapier

nr 3-20

Pfizer Oncology

IBRANCE®
palbociklib

ERFARENHET ÄR EN STYRKA

UPP TILL 50 MÅNADERS ERFARENHET

- Två stora pivotala kliniska studier [1-10]
- Supporterande Real World Data från >225 000 patienter [11, 12]

Referenser: 1. IBRANCE SmPC. **2.** Rugo H, et al. Breast Cancer Res Treat. 2019;174(3):719-729. **3.** Finn RS, et al. N Engl J Med. 2016;375(20):1925-1936. **4.** Turner NC, et al. SABCS 2016; poster P4-22-06. **5.** IBRANCE EPAR Public assessment report. 25 Nov 2016. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003853/WC500217198.pdf. Accessed Mar 2018. **6.** Cristofanilli M, et al. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439. **7.** Rugo H, et al. Eur J Cancer. 2018;101:123-133. **8.** Loibl S, et al. Oncologist. 2017;22(9):1028-1038. **9.** Turner NC, et al. N Engl J Med. 2018;379(20):1926-1936. **10.** Turner NC, et al. Ann Oncol. 2018;29(3):669-680. **11.** FDA Approved drugs. IBRANCE. https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm549978.htm. Accessed Aug 2018. **12.** Ibrance data on file

IBRANCE® (palbociklib), L01XE33, hård kapsel, 75 mg, 100 mg, 125 mg, Rx, F.
Indikation: IBRANCE är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv (HR+), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i kombination med en aromatashämmare samt i kombination med fulvestrant till kvinnor som tidigare erhållit endokrin behandling. Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot palbociklib eller mot något hjälpämne. Användning av preparat som innehåller johannesört. **Varningar och försiktighet:** Neutropeni kan uppkomma vid behandling med IBRANCE och patienter ska monitoreras avseende tecken och symtom på infektion. Ibrance ska sättas ut permanent hos patienter med allvarlig interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit. IBRANCE ska ges med försiktighet till patienter med måttlig eller svårt nedsatt lever- och njurfunktion. Samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare eller CYP3A4-inducerare under behandling med palbociklib ska undvikas. För ingående beskrivning av varningar och försiktighet se www.fass.se. För dosering, uppgift om förpackningar och priser samt mer information se www.fass.se. **Datum för översyn av produktresumén 2020-02**.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

PP-IBR-SWE-0341, Maj-2020

Breakthroughs that change patients' lives

Pfizer Innovations AB
Vetenskapsvägen 10, 191 90 Sollentuna, Sweden
Tel 08-550 520 00 www.pfizer.se www.pfizerpro.se

redaktörens rader

I skuggan av pandemin

Corona-pandemin påverkar cancersjukvården på många olika sätt. Ett stort antal cancerforskare har fått rycka in i vården och fått sin forskningstid indragen, och det finns många tecken på att en enorm vårdskuld väntar senare i år när det värsta förhoppningsvis är över. I det här numret har vi under vinjetten ”Aktuellt och angeläget” samlat olika röster om cancervården under pandemin – det gäller planering, anpassning, effekter och farhågor för framtiden. Men det finns också vittnesmål om livsviktiga insatser och kreativa lösningar. Se sidorna 32–45!

I ett brett upplagt reportage med start på sidan 52 besöker vi RISE, Research Institutes of Sweden, en sammanslutning av olika statliga forskningsinstitut. I det tysta pågår en storsatsning inom life science med det djärva målet att Sverige till år 2030 ska vara världsledande inom utveckling och användning av avancerade terapier. Projektet, som stöds av Vinnova, omfattar 17 olika partners från sjukvård, industri, myndigheter och akademi.

På sidorna 20–30 speglas ett intressant samband mellan assisterad befruktning och prostatacancer. Det är Yvonne Lundberg Giwercman, professor i experimentell patologi med inriktning mot cancer vid Lunds universitet, som beskriver hur män som söker sjukvård för barnlöshet visat sig ha högre risk för prostatacancer. Tillsammans med professor Aleksander Giwercman, Reproduktionsmedicinskt centrum i Lund, bjuder hon på en gedigen genomgång av kunskapsläget.

Ny kunskap från Göteborgs Universitet visar att delar av den tumörvävnad som normalt kasseras vid cancerkirurgi bär på hittills outnyttjad kunskap om sjukdomen, forskning som nu utgör grund för en ny experimentell plattform för cancerdiagnostik, prognoser och för att testa cancerläkemedel. På sidan 70–77 sammanfattas den nya kunskapen av forskarna Anna Gustafsson, Emma Jonasson, Göran Landberg och Anders Ståhlberg.

På sidan 46 beskriver Elin Almstedt, forskare vid Rudbecklaboratoriet i Uppsala, hur en ny lovande behandling mot neuroblastom identifierats med hjälp av en datoralgoritm. Och på sidan 14 redogör ST-läkaren Daniel Kverneng Hultberg för att det går att anpassa kirurgin vid cancer i ändtarmen efter varje patients förutsättningar – och samtidigt ge kirurger större frihet vid operationer för rektalcancer.

Har du förslag eller önskemål om innehåll – hör av dig till mig på **gitte@onkologiisverige.se** eller på 0768-67 50 55.

Med hopp om extra aktuell och intressant läsning!

Gitte Strindlund
Chefredaktör

Omslagsfoto: Magnus Gotander

redaktionsråd

Ulla Olsson Strömberg
Docent och överläkare i hematologi, medicinskt ledningsansvarig vid KFUE, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Anna Dimberg
Docent och forskargruppsledare, Institutionen för immunologi, genetik och patologi, Uppsala universitet

Elisabet Lidbrink
Överläkare Radiumhemmet, Karolinska Universitets-sjukhuset

Michael Bergqvist
Adjungerad Professor, Överläkare vid sektionen för onkologi, Gävle lasarett

Ola Bratt
Adjungerad professor, överläkare Verksamhet urologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Ansvarig utgivare:	Patrik Gustavsson
VD:	Niclas Ahlberg
Grafisk form:	Nina Roegind
Redigering:	Gitte Strindlund
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-post:	ois@pharma-industry.se
Webbplats:	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 6 100 exemplar

LONSURF® *(trifluridin + tipiracil) tabletter. Cytostatiska/cytotoxiska medel, antimetaboliter. ATC-kod L01BC59*

Sammansättning*

Lonsurf 15 mg/6,14 mg: filmdragerade tabletter innehållande 15 mg trifluridin och 6,14 mg tipiracil (som hydroklorid). *Lonsurf 20 mg/8,19 mg:* filmdragerade tabletter innehållande 20 mg trifluridin och 8,19 mg tipiracil (som hydroklorid).

***Indikationer**

Som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserande kolorektalcancer som tidigare har behandlats med, eller inte anses vara lämpliga kandidater för, tillgängliga behandlingar inklusive fluoropyrimidin-, oxaliplatin- och irinotekanbaserad kemoterapi, anti-VEGF-medel och anti-EGFR-medel.

Som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserande magcancer inklusive adenokarcinom i den gastroesofageala övergången som behandlats med åtminstone två tidigare systemiska behandlingslinjer för avancerad sjukdom.

Dosering och administreringssätt*

Den rekommenderade startdosen av Lonsurf är 35 mg/m^2/dos administrerat oralt två gånger dagligen på dag 1–5 och dag 8–12 av varje 28-dagarscykel. Tabletterna ska tas med ett glas vatten inom en timme efter avslutad frukost och kvällsmat. Dosen beräknas utifrån kroppsyta och ska inte överstiga 80 mg/dos. Dosjusteringar kan vara nödvändiga beroende på individuell säkerhet och tolerans.

Tre dosminskningar är tillåtna till en dos om minst 20 mg/m^2 två gånger dagligen. Dosökning är inte tillåtet efter att dosen har minskats.

Kontraindikationer*

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Varningar och försiktighet*

Benmärgssuppression: En fullständig analys av antalet blodkroppar ska utföras innan behandlingen inleds och vid behov för att övervaka toxicitet, men som ett minimum före varje behandlingscykel. Behandling ska inte påbörjas om det absoluta neutrofilantalet är < 1,5 x10^9/l, om trombocytantalet är < 75x 10^9/l eller om patienten har pågående icke-hematologisk, kliniskt relevant toxicitet av grad 3 eller 4 från tidigare behandlingar. Patienter skall övervakas noggrant med avseende på infektioner och lämpliga åtgärder ska vidtas om det är kliniskt indicerat.

Gastrointestinal toxicitet: antiemetika, antidiarroika och andra behandlingar ska administreras om det är kliniskt indicerat. Dosjusteringar ska utföras vid behov.

Nedsatt njurfunktion: Rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet. Patienter med nedsatt njurfunktion ska noggrannt övervakas; patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ska övervakas mer frekvent för hematologisk toxicitet

Nedsatt leverfunktion: rekommenderas inte till patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion vid baslinjen.

Proteinuri: övervakning av proteinuri med urinsticka rekommenderas före behandlingen påbörjas samt under behandling.

Hjälpämne: innehåller laktos.

Interaktioner*

Försiktighet vid användning av läkemedel som interagerar med nukleoisidtransportörer CNT1, ENT1, ENT2, hämmare av OCT2 eller MATE1, substrat för humant tymidinkinas (t.ex. zidovudin), hormonella preventivmedel.

Fertilitet*

*Graviditet och amning**: rekommenderas ej

*Preventivmetod**: Kvinnor i fertil ålder och män ska använda mycket effektiva preventivmetoder under behandling med Lonsurf och upp till 6 månader efter avslutad behandling.

Framföra fordon och använda maskiner*

Utmattning, svindel eller sjukdomskänsla kan förekomma.

Biverkningar*

Mycket vanliga: neutropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni, minskad aptit, diarré, illamående, kräkningar, trötthet

Vanliga: nedre luftvägsinfektion, febril neutropeni, lymfopeni, hypoalbuminemi, dysgeusi, perifer neuropati, dyspné, buksmärta, förstoppning, stomatit, oral sjukdom, hyperbilirubinemi, hand-fotsyndrom, utslag, håravfall, klåda, torr hud, proteinuri, feber, ödem, slemhinneinflammation, sjukdomskänsla, ökning av leverenzymer, ökning av alkaliskt fosfatas i blodet, viktminskning

Mindre vanliga: Septisk chock, infektiös enterit, lunginfektion, gallvägsinfektion, influensa, urinvägsinfektion, tandköttsinfektion, herpes zoster, fotsvamp, kandidos, bakteriell infektion, infektion, övre luftvägsinfektion, konjunktivit, cancersmärta, pancytopeni, granulocytopeni, monocytopeni, erytropeni, leukocytos, monocytos, dehydrering, hyperglykemi, hyperkalemi, hypokalemi, hypofosfatemi, hypernatremi, hyponatremi, hypokalcemi, gikt, ångest, sömnlöshet, neurotoxicitet, dysestesi, hyperestesi, hypestesi, svimning, parestesi, brännande känsla, letargi, svindel, huvudvärk, nedsatt synskärpa, dimsyn, diplopi, katarakt, ögontorrhet, yrsel, obehag i örat, angina pectoris, arytmi, palpitationer, emboli, hypertoni, hypotoni, rodnad, lungemboli, vätskeutgjutning i lungsäcken, rinnsnuva, dysfoni, orofaryngeal smärta, näsblödning, hosta, hemorragisk enterokolit, gastrointestinal blödning akut pankreatit, ascites, ileus, subileus, kolit, gastrit, refluxgastrit, esofagit, minskad magsäckstömning, utspänd buk, anal inflammation, munsår, dyspepsi, gastroesofageal refluxsjukdom, proktalgi, buckal polyp, tandköttsblödning, glossit, parodontal sjukdom, tandsjukdom, kväljningar, flatulens, dålig andedräkt, levertoxicitet, gallvägsutvidgning, hudfjällning, urtikaria, ljusöverkänslighetsreaktion, erytem, akne, hyperhidros, blåsor, nagelsjukdom, ledsvullnad, ledsmärta, skelettsmärta, muskelsmärta, muskuloskeletal smärta, muskelsvaghet, muskelspasmer, smärta i extremiteter, njursvikt icke-infektiös cystit, urineringsstörning, hematuri, leukocyturi, menstruationsstörning, allmän försämring av den fysiska hälsan, smärta, känsla av ändrad kroppstemperatur, xeros, obehag, ökning av kreatininhalten i blodet, QT-förlängning på elektrokardiogrammet, ökning av INR-värdet, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, ökning av blodurea, ökning av laktatdehydrogenas i blodet, minskning av totalprotein, ökning av C-reaktivt protein, minskning av hematokrit *Erfarenhet efter marknadsintroduktion:* Interstitiell lungsjukdom

Överdosering*

*Egenskaper** Trifluridin är en antineoplastisk tymidinbaserad nukleosidanalog och tipiracilhydroklorid är en tymidinfosforylas (TPase)-hämmare. Efter upptag i cancercellerna fosforyleras trifluridin av tymidinkinas, metaboliseras vidare i cellerna till ett deoxiribonukleinsyra DNA-substrat och inkorporeras direkt i DNA, vilket stör funktionen av DNA och därmed förhindrar cellproliferation. Trifluridin nedbryts emellertid snabbt av TPase och metaboliseras lätt vid first-pass-effekt efter oral administrering, och därför har TPase-hämmaren tipiracilhydroklorid inkluderats.

Förpackningstyp*

Varje förpackning innehåller 20, 40 eller 60 filmdragerade tabletter.

Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, Frankrike www.servier.com

Senast godkända SPC: September 2019 *Övrig information.* R$_x$, F. *Vänligen se www. Fass.se för ytterligare information och priser

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Alla misstänkta biverkningar ska rapporteras

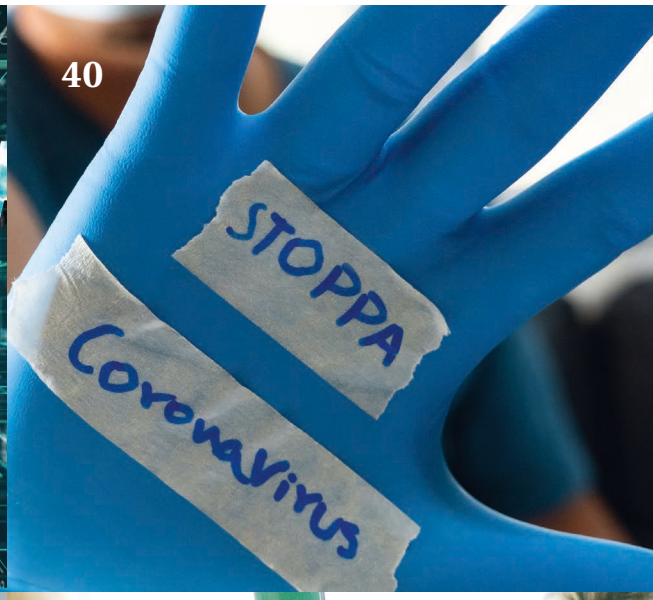
LONSURF® licensieras till Servier av Taiho, utvecklas i globalt samarbete och marknadsförs i respektive länder.

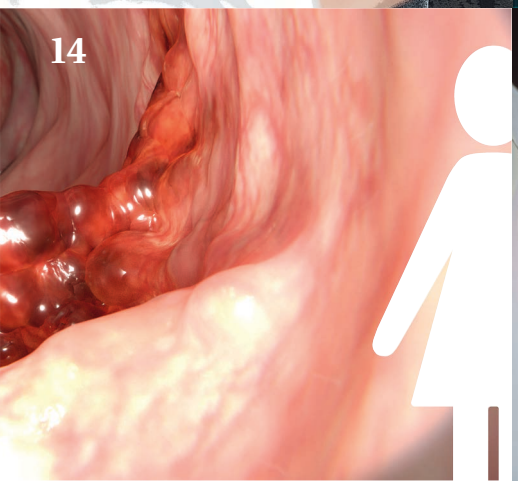
SERVIER TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Servier Sverige AB • Box 725, 169 27 Solna • Tel. 08-522 508 00 • www.servier.se

M-PRO-19-LON-040-PF-Sep

innehåll





Aktuellt & angeläget

Cancervården i corona-skugga 34
Katarina Fornander

Reflektioner i en svår tid 32
Åke Andrén-Sandberg

Vårdens anpassning i Europa-perspektiv 40
Ingemar Ernberg m fl

Leukemi

Nya nivåer av komplexitet 64
Carl Sandén

Rektalcancer

Ny kunskap ger kirurger frihet 14
Daniel Kverneng Hultberg

Forskning & innovation

Så satsar RISE på life science 52
Evelyn Pesikan, Magnus Gotander

Prostatacancer

Assisterad befruktning – intressant samband 20
Yvonne Lundberg Giwercman, Aleksander Giwercman

RCC i samverkan

Patientöversikter – stöd och hjälp 78
Maria Sörby

Diagnostik

Nytt testsystem för bröstcancer 70
Anna Gustafsson m fl

Njurcancer

DNA-markör kan visa spridningsrisk 82
Emma Andersson-Evelönn

Neuroblastom

Smart algoritm bakom nytänk 46
Elin Almstedt

Utbildning

Tumörimmunologi 88

SOTA Ovarialcancer 89

Karolinska Hematology Seminar XVIII 90

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

NÄR METASTASER BLIVIT VERKLIGHET[1,2]

ZYTIGA® (abirateronacetat)* är den enda andra generationens hormonbehandling (NHT) som är subventionerad för behandling av patienter med nydiagnostiserad högrisk metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC)[1]

ZYTIGA®* vid nydiagnostiserad högrisk mHSPC ger 16,8 månaders förlängd överlevnad, jämfört med enbart ADT[1,2]:

(HR: 0,66; 95 % KI 0,56–0,78; p<0,0001)

ZYTIGA® ingår i läkemedelsförmånen när docetaxel inte är lämpligt.[1]

*i kombination med prednison eller prednisolon samt androgen deprivationsterapi (ADT).[1]

ZYTIGA® (abirateronacetat)
Filmdragerade tabletter 500 mg. **ATC-kod:** L02BX03. Rx. ZYTIGA ingår i läkemedelsförmånen för nydiagnostiserad högrisk metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) när docetaxel inte är lämpligt samt för metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC). Den rekommenderade dosen är 1000 mg (två tabletter på 500 mg) dagligen som en engångsdos, som inte får intas tillsammans med mat. **Indikation:** ZYTIGA är en endokrin terapi som tillsammans med prednison eller prednisolon är indicerat för: • behandling av nydiagnostiserad högrisk metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) • behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt av androgen deprivationsterapi hos vilka kemoterapi ännu inte är indicerad • behandling av mCRPC hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter en docetaxelbaserad kemoterapiregim. **Kontraindikation:** Överkänslighet. Gravt nedsatt leverfunktion. Kontraindicerat i kombination med Ra-223. För varningar och försiktighet samt rekommenderad övervakning under behandling var god se fullständig produktinformation. **Biverkningar:** I fas 3-studier med ZYTIGA var de biverkningar som observerades hos ≥ 10% av patienterna perifert ödem, hypokalemi, hypertoni, urinvägsinfektion och förhöjt alaninaminotransferas och/eller förhöjt aspartataminotransferas. Andra viktiga biverkningar innefattar hjärtsjukdom, levertoxicitet, frakturer och allergisk alveolit. Datum för senaste översyn av produktresumé 12/2019. För fullständig produktinformation och aktuellt pris, se www.fass.se Janssen-Cilag AB Box 4042, SE-169 04 Solna Tel 08-626 50 00, Fax 08-626 51 00, www.janssen.com/Sweden

References:
1. ZYTIGA® (abirateronacetat) Produktresumé, Dec 2019, www.fass.se.
2. Fizazi K, et al. N Engl J Med. 2017;377:352–60.

CP-155508 JC-200131-1

Janssen-Cilag AB Box 4042, SE-169 04 Solna, Sweden
Tel +46 8 626 50 00, Fax +46 8 626 51 00, www.janssen.com/sweden

janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

Leukemi: Samarbete för helgenomsekvensering

En ny studie har startat för att utvärdera helgenom- och RNA-sekvensering som den primära diagnostiska metoden för patienter i Sverige med akut leukemi. Studien kommer att utvärdera sekvenseringsmetodernas potential att ersätta befintliga diagnostiska metoder för att förenkla det diagnostiska flödet och kunna erbjuda bättre uppföljning av patienter.

Genomic Medicine Sweden och Illumina presenterar nu en ny samarbetsstudie för att utvärdera om helgenom- och RNA-sekvensering tillsammans kan ersätta dagens rutindiagnostik för patienter med akut leukemi i Sverige. Den nationella studien kommer att ledas av Richard Rosenquist Brandell, ordförande för Genomic Medicine Sweden, professor vid Karolinska Institutet och överläkare i klinisk genetik vid Karolinska Universitetssjukhuset.

Helgenom- och RNA-sekvensering har potential att förenkla och förbättra det diagnostiska flödet för patienter med akut leukemi. I den här studien kommer helgenom- och RNA-sekvensering att utföras parallellt med befintliga kliniska diagnostiska analyser för att utvärdera om sekvenseringsmetoden hittar alla kliniskt relevanta avvikelser i arvsmassan. Sekvensering av hela arvsmassan medför också att mer detaljerad information erhålls från varje patient. Detta kommer leda till bättre möjligheter att följa patienten över tid för att bevaka svar på behandling och risk för återfall.

Studien kommer att inkludera cirka 450 patienter, vilket motsvarar antalet vuxna och barn som diagnostiseras med akut leukemi i Sverige varje år. Alla patienter som diagnostiseras med akut leukemi med dagens rutindiagnostik under tiden som studien pågår kommer att erbjudas att delta i studien.

Källa: Genomic Medicine Sweden

När ett barn dör – män och kvinnor sörjer olika

Sorgen av att förlora ett barn kan bli så svår att föräldrar riskerar få svårt med jobb och sociala relationer under lång tid efteråt. Dessutom sörjer män och kvinnor olika och behöver olika typer av stöd, enligt en ny studie. Nu startar Barncancerfonden digitalt samtalsstöd med legitimerad psykoterapeut för familjer som mist ett barn i cancer.

En ny studie visar att det första året efter att ett barn dött uppvisar kvinnorna högre nivåer av psykisk ohälsa än män. Därefter drabbas männen minst lika hårt. Fem år senare uppvisar männen samma nivåer eller högre än kvinnorna av förlängd sorg, depression, posttraumatisk stress och sömnsvårigheter.

– Det här är intressant. Det har inte tidigare gjorts sådana här långa studier av sorg, därför har man trott att kvinnorna mår sämst efter förlusten av ett barn, men så är det alltså inte. Kanske kan det vara så att båda föräldrarna inte kan krascha samtidigt efter en förlust och att mannen ”väntar”. Förmodligen turas de sedan om att må dåligt, säger Lilian Pohlkamp, psykoterapeut och sjuksköterska med specialutbildning i pyskiatrisk vård, och författare till studien vid Ersta Sköndal Bräcke högskola.

Sorgen kan bli så svår att föräldrar riskerar få svårt att gå vidare, jobba eller upprätthålla sociala relationer. Enligt Barncancerfondens undersökningar är behovet av psykosocialt stöd stort. Därför startar Barncancerfonden nu kostnadsfritt digitalt samtalsstöd för familjer – föräldrar, syskon och närstående – som mist ett barn i cancer. Samtalen sker med legitimerad psykoterapeut med lång erfarenhet från att möta familjer som har ett barn som dött.

Källa: Barncancerfonden

SPARTAN-studien: Bättre överlevnad

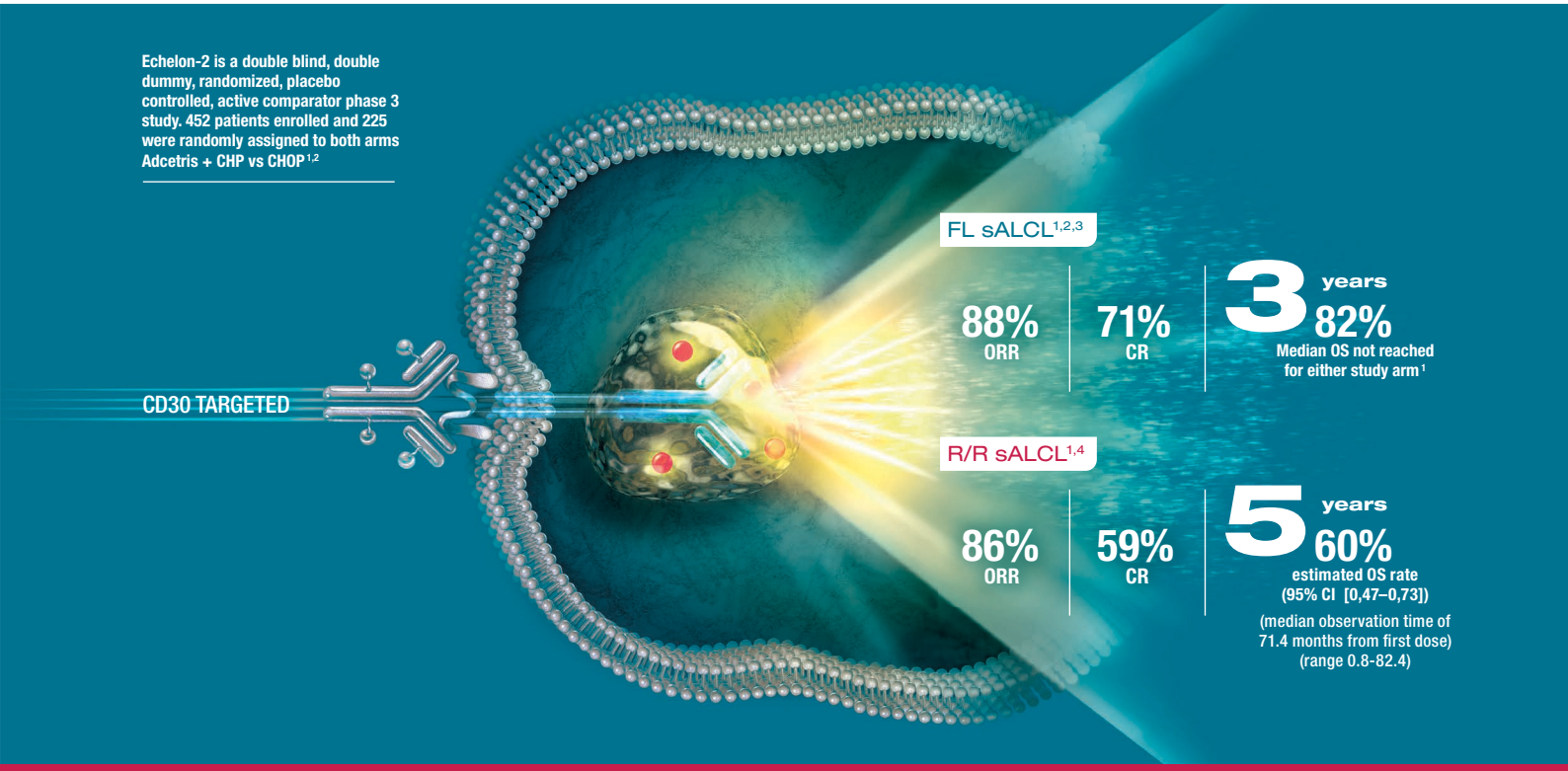
Enligt en fas 3-studie från Janssen (SPARTAN-studien) är överlevnaden 14 månader längre med Erleada (apalutamid) i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) jämfört med enbart ADT, hos män med icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) som löper stor risk att utveckla metastaser.

Studien visade att behandling med apalutamid resulterade i en 22-procentig minskning av risken för dödsfall (overall survival, HR = 0.78, p = 0.0161 jämfört med placebo). I studien deltog 1 207 patienter, varav 26 patienter deltog från 5 kliniker i Sverige.

– Resultatet i studien förstärker vikten av att tidigt behandla män som lever med prostatacancer. I SPARTAN-studien kunde tidig behandling fördröja metastasering mer än 2 år och förlänga överlevnaden 14 månader. Detta är självklart mycket betydelsefullt för dessa patienter, om de får tillgång till denna behandling vid rätt tidpunkt, säger Berkeley Vincent”, vd på Janssen Sverige.

Källa: Janssen

ADCETRIS®
brentuximab vedotin



Ny indikation sALCL

Adcetris i kombination med cyklofosfamid, doxorubicin och prednisolon (CHP) är avsett för vuxna patienter med tidigare obehandlat systemiskt storcelligt anaplastiskt lymfom (sALCL)[1]

- Adcetris + CHP visar en statistiskt signifikant förbättring av PFS jämfört med CHOP. PFS vid 3 år var 65,5% vs 50,2%, motsvarande en 41% absolut minskning i risken för ett PFS event någon gång under studien** (HR=0.59 [95 % KI: 0,42; 0,84]; p=0.0031)[1,5]
- Adcetris + CHP reducerar risken för död med 46% vs CHOP HR=0,54(P=0,0096)[1]
- Adcetris + CHP uppvisade en säkerhetsprofil som var jämförbar med CHOP[2]

Referenser:
1. ADCETRIS [summary of product characteristics], www.fass.se.
2. Horwitz S.et al. Lancet.2019:19:303(10168);229–240
3. Horwitz S.et al. Lancet.2019:393(10168);229–240. Supplementary appendix.
4. Pro B et al. Poster and abstract no 4144 presented at ASH Dec 2016, San Diego. CA, USA
5. Vu K, Weiyun A. Curr Hematol Malig Rep. 2018;13:135–141

** According to BIRC (Blinded Independent Review Committee).

Adcetris® (brentuximab vedotin) är ett antikroppskonjugat (ADC) bestående av en monoklonal antikropp riktad mot CD30. Antikroppen är kovalent bunden till den antimikrotubulära substansen monomethylauristatin E (MMAE). ATC-kod L01XC12, RX, F

ADCETRIS är avsett för vuxna patienter med tidigare obehandlat stadium IV CD30+ Hodgkins lymfom (HL) i kombination med doxorubicin, vinblastin och dakarbazin (AVD).

ADCETRIS är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ HL och ökad risk för återfall eller progression efter autolog stamcellstransplantation (ASCT).

ADCETRIS är indicerat för behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt CD30+ Hodgkins lymfom (HL):
1. efter ASCT eller
2. efter minst två tidigare terapier när ASCT eller kombinerad kemoterapi inte är ett behandlingsalternativ.

ADCETRIS i kombination med cyklofosfamid, doxorubicin och prednison (CHP) är avsett för vuxna patienter med tidigare obehandlat systemiskt storcelligt anaplastiskt lymfom (sALCL).

ADCETRIS är indicerat för behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt sALCL.

ADCETRIS är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ kutant T cellslymfom (CTCL) efter minst 1 tidigare systemisk behandling.

Varningar och försiktighet: Adcetris® (brentuximab vedotin) ska administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av användning av läkemedel mot cancer. Leverfunktionen ska undersökas innan behandlingen initieras och regelbundet monitoreras hos patienter som får brentuximab vedotin. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. **Kontraindikationer:** Kombinerad användning av bleomycin och brentuximab vedotin orsakar pulmonell toxicitet. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Dosering:** Den rekommenderade dosen för HL, recidiverande sALCL och CTCL är 1,8 mg/kg administrerat som en intravenös infusion under 30 min var 3:e vecka eller 1,2 mg/kg i kombination med kemoterapi (AVD) administrerad som intravenös infusion under 30 minuter dag 1 och 15 i varje 28-dagarscykel. Den rekommenderade dosen för tidigare obehandlad sALCL, i kombination med kemoterapi (CHP), är 1,8 mg/kg administrerad som intravenös infusion under 30 minuter var 3:e vecka under 6 till 8 cykler. **Styrkor och förpackning:** 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Förpackning om 1 injektionsflaska. TLV subvention med begränsning: Subventioneras som förbehandling för patienter som ska genomgå en allogen stamcellstransplantation om patienten förväntas behöva högst 6 behandlingscykler, samt vid monoterapi.

För fullständig information om pris, säkerhetsföreskrifter, kontraindikationer, biverkningar och dosering se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumé: 12 maj 2020.

Takeda ONCOLOGY
Takeda Pharma AB, Vasagatan 7, 111 20 Stockholm
Tel: 08-544 964 00, www.takeda.se

C-APROM/SE/ADC/0001 juni 2020

Ny webbutbildning ska öka vårdens kunskap om cancer och graviditet

Att få cancer under graviditeten är sällsynt. I Sverige handlar det om ungefär 120 gravida om året. Vårdens kunskap inom området är därför begränsad. För att samla kompetens och sprida kunskap om vård och behandling lanseras nu en webbaserad utbildning. Den vänder sig till vårdpersonal som träffar gravida patienter med cancer och bygger på patientens, närståendes och vårdpersonalens perspektiv.

Den nationella webbutbildningen är framtagen av Regionalt cancercentrum väst på uppdrag av RCC i samverkan. Syftet är att öka och sprida kunskap om utredning, vård och behandling av dem som insjuknar i cancer antingen under graviditeten eller tiden närmast efter förlossningen.

Utbildningen är baserad på vägledningen ”Cancer under graviditet” som publicerades i april 2019. Vägledningen är framtagen av patienter, närstående och sjukvårdspersonal utifrån sina skilda perspektiv.

– Tanken med utbildningen är att den ska vara en informationsplattform och ett stöd för vårdpersonal som träffar gravida med cancer. Syftet är också att öka kunskapsutbytet mellan professionerna, säger Ewa Carlsson-Lalloo, sjuksköterska och utvecklingsledare vid Regionalt cancercentrum väst.

I Sverige är det ungefär en av tusen gravida per år som insjuknar i cancer. De vanligaste cancerformerna är lymfom, hud-, bröst-, livmoderhals- och äggstockscancer.

Patienten har olika vägval beroende på cancerdiagnos, när i graviditeten diagnosen ställs och i vilket stadium cancern upptäcks. Det är därför viktigt att datera hur långt i graviditeten patienten har kommit.

– Vårdpersonalens uppdrag är att ge den gravida patienten den information och det stöd som behövs för att både patient och närstående ska kunna vara med och påverka vården och ta de beslut som krävs. En förutsättning för ett gott bemötande är också att det finns en samverkan mellan olika delar av vården och att vårdpersonalen tillsammans med varje patient hittar en samsyn kring behandlingen, säger Anna Verdoes, enhetschef för vårdutveckling vid Regionalt cancercentrum väst.

Källa: RCC i samverkan

Nytt center för avancerade terapiläkemedel i Göteborg

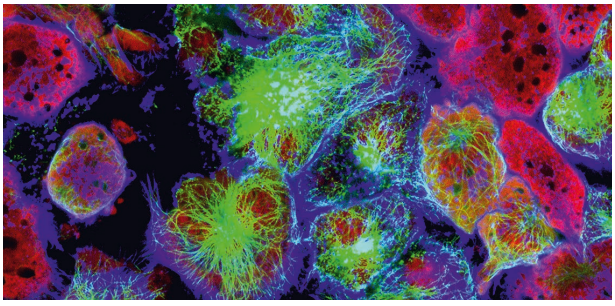
Sahlgrenska Universitetssjukhusets ledning har beslutat att öppna ett centrum för avancerade terapiläkemedel, ATMP. Centret kommer att fungera som ett nav i arbetet med att ta fram nya läkemedel baserade på celler, vävnader eller gener. Med avancerade terapiläkemedel hoppas man kunna behandla flera sjukdomar som idag är svåra eller helt saknar behandling.

– Det här är framtidens läkemedel och det finns en stor potential bland dessa läkemedel att bota och behandla patienter som det idag saknas behandling för. Redan idag finns läkemedel där vi har kunnat se en förbättrad överlevnad bland patienter med allvarliga sjukdomar vilket är fantastiskt, säger Ann Novotny, ansvarig för det nya centret.

ATMP, Advanced Therapy Medicinal Products, eller avancerade terapiläkemedel, är samlingsnamnet för olika läkemedel som baseras på gener, celler eller vävnad. Målet med ATMP-centret är att stödja utvecklingen av nya behandlingar och kommer att fungera som en ingång för forskare och företag som vill utveckla den här typen av avancerade läkemedel.

– Vi vill samla kompetensen kring dessa läkemedel och göra det lättare för forskare som vill genomföra kliniska prövningar av ATMP. Med en samlad kompetens kan vi också utbilda till exempel vårdpersonal samt bereda vägen in i sjukvården för den här typen av läkemedel, säger Ann Novotny.

Källa: Sahlgrenska Universitetssjukhuset



FDA beviljar MIV-818 som särläkemedel för behandling av hepatocellulär cancer

Medivir meddelar att den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA beviljar särläkemedelsklassificering (orphan drug designation) till MIV-818 för behandling av hepatocellulär cancer (HCC), den vanligaste formen av primär levercancer.

FDA beviljar särläkemedelsklassificering för läkemedel som är tänkta att behandla sällsynta sjukdomar som förekommer hos färre än 200 000 personer i USA. Särläkemedelsklassificering möjliggör en rad fördelar under läkemedelsutveckling, bland annat skattelättnader för kliniska studier utförda i USA, befrielse från avgifter vid ansökan om marknadsföringsgodkännande samt möjlighet till sju års marknadsexklusivitet efter godkännande.

– Det är mycket tillfredsställande att MIV-818 klassificeras som särläkemedel för behandling av HCC både av EMA och FDA, säger Uli Hacksell, VD på Medivir.

MIV-818 är en prodrog som har utformats för att ge en riktad antitumöreffekt i levern samtidigt som eventuella biverkningar minimeras. MIV-818 har potential att bli det första oralt administrerade leverriktade läkemedlet för patienter med HCC.

Källa: Medivir

OPDIVO (nivolumab) + YERVOY (ipilimumab)

FÖRSTA LINJENS BEHANDLING AV NJURCELLSCANCER MED INTERMEDIÄR/ DÅLIG PROGNOS

Signifikant fler objektiva responser jämfört med sunitinib[1]*
– 11% kompletta responser jämfört med 1%

Signifikant förlängd överlevnad jämfört med sunitinib[1]**
– oavsett PD-L1-uttryck

OPDIVO i kombination med YERVOY ger varaktiga responser***
– Median responsduration ej ännu uppnådd
– 59% av patienterna hade en pågående respons

*** 42% resp. 29%, p<0,0001; ** Riskkvot 0,66 (95% CI: 0,54 – 0,80); p<0,0001; *** Vid 30 månaders uppföljning.**

1 Tannir *et al.* Abstrakt 547, ASCO GU 2019.

YERVOY® (ipilimumab) 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC11. **Indikation:** Yervoy för behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre. Yervoy i kombination med Opdivo för behandling av vuxna med avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom. Jämfört med Opdivo monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad (PFS) och totalöverlevnad (OS) med kombinationen Opdivo och Yervoy endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1. Yervoy i kombination med Opdivo som första linjens behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos. **Varningar och försiktighet:** Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Yervoy är associerat med inflammatoriska biverkningar till följd av förhöjd eller alltför hög immunaktivitet (immunrelaterade biverkningar). Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Yervoy eller kombinationen av Yervoy och Opdivo göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 20 Jan 2020. Bristol-Myers Squibb Aktiebolag, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se.

OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC17. **Indikationer:** Opdivo är indicerat för behandling av vuxna med:

- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom som monoterapi eller i kombination med Yervoy®. Jämfört med Opdivo monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad med kombinationen Opdivo och Yervoy endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1
- totalt resekterat melanom, som involverat lymfkörtlar eller som har metastaserat (adjuvant behandling)
- lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi
- avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos i första linjen i kombination med Yervoy
- avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling
- recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation och behandling med brentuximabvedotin
- återkommande eller metastaserande skivepitelial huvud- och halscancer som progredierat under eller efter platinumbaserad behandling
- lokalt avancerad icke-resektabel eller metastaserande urotelcellscancer hos vuxna vid otillräcklig effekt av tidigare platinumbaserad behandling.

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Opdivo är associerat med immunrelaterade biverkningar. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Opdivo eller kombinationen av Opdivo och Yervoy göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. *Melanom:* Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Opdivo. *Icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp och skivepitelial huvud- och halscancer:* Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Opdivo. *Klassiskt Hodgkins lymfom:* Det finns en ökad risk för akut graftversushost disease (GVHD) vid användning av Opdivo före och efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation. Nyttan med behandlingen respektive stamcellstransplantationen måste övervägas från fall till fall. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml, 10 ml eller 24 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 23 apr 2020. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol Myers Squibb™

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

MAJ 2019 1506SE1902863

”Inte bättre behandling inom läkemedelsstudier”

Patienter som är med i läkemedelsstudier får inte bättre medicinsk behandling än andra patienter. Det visar en ny studie ledd från Uppsala universitet som nu publiceras i BMC Cancer och som därmed bekräftar resultaten från en studie från 2004.

– Det är en vanlig uppfattning bland både vårdpersonal och patienter att det går bättre för patienter som är med i en studie. Men vi kan inte hitta något kvalificerat stöd för att det skulle vara så, säger Tove Godskesen, forskare vid Centrum för forsknings- & bioetik, CRB, vid Uppsala universitet, och studieansvarig.

Om den bästa behandling för cancerpatienter ges inom ramen för läkemedelsstudier borde alla patienter uppmuntras att delta, eftersom standardbehandlingen i sådana fall är bara näst bäst. Mot denna bakgrund gjorde JM Peppercorn, Associate Professor vid Harvard Medical School tillsammans med kollegor en studie som publicerades i Lancet 2004.

De hävdade att det finns en allmänt utbredd åsikt inom onkologin att kliniska prövningar i läkemedelsstudier är den bästa behandlingen för cancerpatienter. Därför gjorde de en litteraturgranskning för att se om det förhöll sig så. De hittade inga starka bevis på att det skulle gå bättre för patienter som deltar i studier.

I och med den snabba utvecklingen som skett inom cancerbehandlingar och användningen av målinriktad terapi och immunterapi ville forskarna upprepa studien. Det har nu gjorts i ett samarbete mellan Uppsala universitet, Köpenhamns universitetssjukhus Rigshospitalet, Karolinska Institutet, Oslo universitetssjukhus och Ersta Sköndal Bräcke högskola. De intervjuade 57 läkare och sjuksköterskor inom onkologi och hematologi i Danmark och Sverige för att ta reda på om läkare och sjuksköterskor bedömer att läkemedelsstudier erbjuder den bästa behandlingen. De gjorde också en systematisk litteraturgenomgång för att undersöka om det är välgrundat att hävda att deltagande i läkemedelsstudier ger den bästa behandlingen.

– Intervjuerna visade att många läkare och sjuksköterskor tycker att det är bättre för patienter att delta i läkemedelsstudier, men vi hittade i litteraturgenomgången inget högkvalitativt stöd för att deltagande ger bättre resultat än den vanliga vården. Våra nya resultat är alltså i linje med studien som JM Peppercorn gjorde 2004, säger Zandra Engelbak Nielsen vid Köpenhamns universitetssjukhus Rigshospitalet och studiens försteförfattare.

Källa: Uppsala universitet

Ny rapport från Nätverket mot gynekologisk cancer

Inför världsäggstockscancerdagen – World Ovarian Cancer Day – den 8 maj släpptes en rapport om samhällskostnaderna för äggstockscancer. Rapporten visar att på grund av att cancerformen har en så hög dödlighet, blir såväl det mänskliga lidandet som samhällskostnaderna av sjukdomen betydande, och det är därför särskilt viktigt att ökade resurser satsas på forskning inom tidig upptäckt i kombination med effektiv behandling.

Enligt rapporten beräknas äggstockscancer ha kostat samhället minst 824 miljoner kronor år 2018, men anger samtidigt att kostnaderna sannolikt är betydligt högre.

– Tidig upptäckt tillsammans med effektiv behandling är nyckeln till överlevnad, och därför är det otroligt viktigt att forskning inom dessa områden prioriteras. Men vi tycker också att det är viktigt att lyfta fram att det betydande fysiska, psykiska, sociala och existentiella lidandet inte är medtaget i beräkningarna, säger Barbro Sjölander, ordförande i Nätverket mot gynekologisk cancer.

Rapporten ”Samhällskostnader för ovarialcancer 2018” är framtagen av NordIQ Analytics på uppdrag av Nätverket mot gynekologisk cancer, genom bidragsstöd från Cancerfonden. Uppdraget har varit att belysa samhällsekonomiska kostnader relaterat till äggstockscancer.

Nätverket mot gynekologisk cancer vill lyfta frågan om hur siffrorna i rapporten hade sett ut om sjukdomen oftare upptäcktes i tidigare stadier, och om fler kvinnor hade överlevt sjukdomen. Det här hade varit möjligt om forskningen kommit längre och det hade funnits fungerande metoder för screening och effektivare behandlingar.

– Det enda vi kvinnor kan göra idag är att söka vård om vi upplever något av de diffusa symtom som förknippas med äggstockscancer. Alla gör inte det. Dessutom finns det brister inom primärvården när det gäller att slussa kvinnor vidare till specialistvården när de söker vård för besvär som skulle kunna vara tecken på äggstockscancer, säger Barbro Sjölander.

Källa: Nätverket mot gynekologisk cancer

Nya behandlingsstrategier mot spridd prostatacancer

Ett nytt möjligt läkemedel i kombination med befintliga preparat som hämmar könshormon har i djurförsök kunnat hindra tillväxt av tumörer som var resistenta mot läkemedel vid prostatacancer. Det visas i en ny avhandling.

– Studierna bidrar med förståelse om molekylära mekanismer för spridning av prostatacancer, säger Julius Semenas, doktorand vid Institutionen för molekylärbiologi.

I sin avhandling visar Julius Semenas på ett möjligt nytt läkemedel med beteckningen ISA-2011B som har visat lovande resultat. Medlet är framtaget av en forskargrupp i Umeå som tidigare jobbade i Lund i samarbete med kemister vid Lunds universitet.

Genom att använda ISA-2011B i kombination med preparatet enzalutamid kunde man se att tillväxt förhindrades i tumörer som var resistenta mot ursprungliga läkemedel. Enzalutamid är ett så kallat antiandrogen, det vill säga det hämmar ett manligt könshormon och används idag vid behandling av metastaserande och kastrationsresistent prostatacancer.

Källa: Umeå universitet

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

För patienter med metastatisk icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av skivepiteltyp, eller av icke-skivepiteltyp som inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK

FÖRLÄNGD ÖVERLEVNAD*
FÖR PATIENTER MED LUNGCANCER

KEYTRUDA rekommenderas
av NT-rådet[1]

» KEYTRUDA i kombination med kemoterapi
REKOMMENDERAS **OAVSETT PD-L1-UTTRYCK**[1]

Referenser: 1. NT-rådets yttrande till landstingen 2019-03-29

KEYTRUDA® (*pembrolizumab*) 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning; 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Monoklonal antikropp, PD-1-hämmare, Rx, EF. SPC 03/2020

Indikationer - lungcancer: • KEYTRUDA i kombination med karboplatin och antingen paklitaxel eller nab-paklitaxel är indicerat som första linjens behandling av metastaserad NSCLC av skivepiteltyp hos vuxna. • KEYTRUDA i kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed är indicerat som första linjens behandling av metastaserad NSCLC av icke skivepiteltyp hos vuxna vars tumörer inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK. • KEYTRUDA som monoterapi är indicerat som första linjens behandling av metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna vars tumörer uttrycker PD L1 i ≥ 50 % av tumörcellerna (tumour proportion score (TPS) ≥ 50 %) och som inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK. • KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 i ≥ 1 % av tumörcellerna (TPS ≥ 1 %) och som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim. Patienter vars tumörer är positiva för mutationer i EGFR eller ALK ska även ha erhållit målstyrd behandling innan de behandlas med KEYTRUDA.
Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
Varningar och försiktighet: • Immunrelaterade biverkningar som förekommit i samband med behandling, inklusive allvarliga fall och fall med dödlig utgång, inkluderar pneumonit, kolit, hepatit, nefrit endokrinopatier (såsom binjurebarksvikt, hypofysit, typ 1-diabetes mellitus, diabetesketoacidos, hypotyreos och hypertyreos) och hudbiverkningar. Långvarig hormonell substitutionsbehandling kan vara nödvändig i fall av immunrelaterade endokrinopatier. • Allvarliga immunrelaterade hudbiverkningar har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab. Fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab. Om SJS eller TEN bekräftas ska pembrolizumab sättas ut permanent. • Pembrolizumab måste sättas ut permanent vid: - immunrelaterade grad 3 biverkningar som återkommer, - varje immunrelaterad grad 4 toxicitet, undantaget endokrinopatier som kontrolleras med hormonell substitutionsbehandling eller hematologisk toxicitet hos cHL-patienter. • Följande ytterligare kliniskt signifikanta, immunrelaterade biverkningar har rapporterats i kliniska studier eller efter godkännandet: uveit, artrit, myosit, myokardit, pankreatit, Guillain-Barrés syndrom, myastent syndrom, hemolytisk anemi, sarkoidos och encefalit. • Hos patienter som genomgått allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) har akut GVHD, inklusive GVHD med dödlig utgång, rapporterats efter behandling med pembrolizumab. • Vid urotelial cancer ska läkaren innan insättning av behandling överväga den fördröjda effekten av pembrolizumab hos patienter med sämre prognos som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi. • Vid användning av pembrolizumab i kombinationsbehandling för patienter med NSCLC, HNSCC och RCC är de observerade biverkningsfrekvenserna högre, vilket speglar bidragen från var och en av komponenterna.
Interaktioner: Inga formella farmakokinetiska interaktionsstudier har utförts med pembrolizumab. Eftersom pembrolizumab elimineras från cirkulationen genom katabolism förväntas inga metabola läkemedelsinteraktioner. Användning av systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel före start av pembrolizumab bör undvikas på grund av potentiell påverkan på pembrolizumabs farmakodynamiska aktivitet och effekt. Kortikosteroider kan dock användas som premedicinering när pembrolizumab används i kombination med kemoterapi, som antiemetiskt profylax och/eller för att minska biverkningar relaterade till kemoterapi.

För fullständig information se www.fass.se

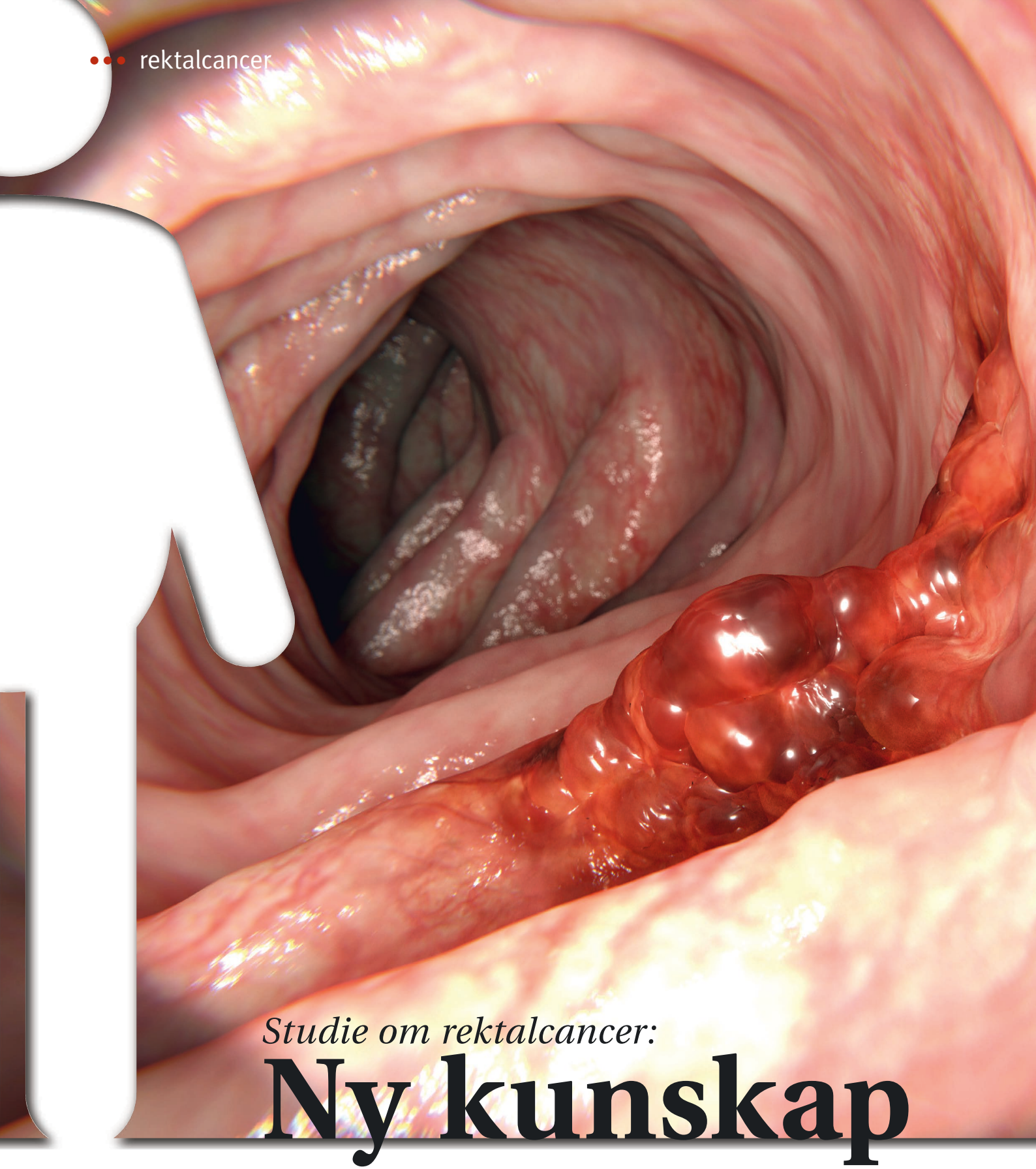
*Median OS vid icke-skivepitel NSCLC för Keytruda i kombination med platinabaserad kemoterapi med pemetrexed: ej uppnådd vs 11,3 månader; P<0,00001. Median OS vid skivepitel NSCLC för Keytruda i kombination med karboplatin och nab-/plaklitaxel 15,9 månader vs 11.3 månader; p=0,0008

MSD
INVENTING FOR LIFE

msd.se 08-5871 35 00

Copyright© 2020 Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB.
SE-LAM-00049 01/2020

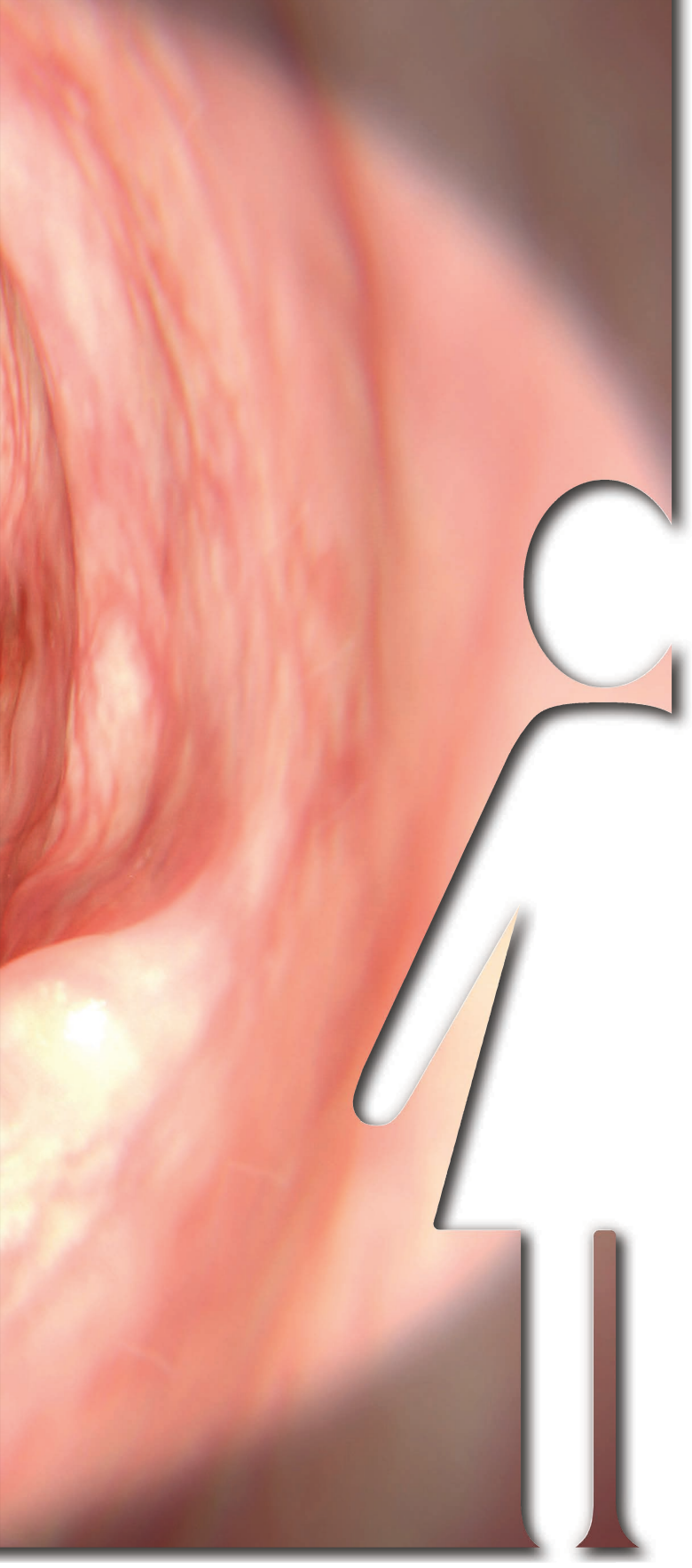
MSD ONKOLOGI



Studie om rektalcancer:

Ny kunskap ger kirurger större frihet

Det går att anpassa kirurgin vid cancer i ändtarmen efter varje patients förutsättningar. Det visas i en ny avhandling vid Umeå universitet. Här beskriver ST-läkaren **Daniel Kverneng Hultberg** bakgrunden till den nya kunskap som kan ge kirurger större frihet vid operationer för rektalcancer.

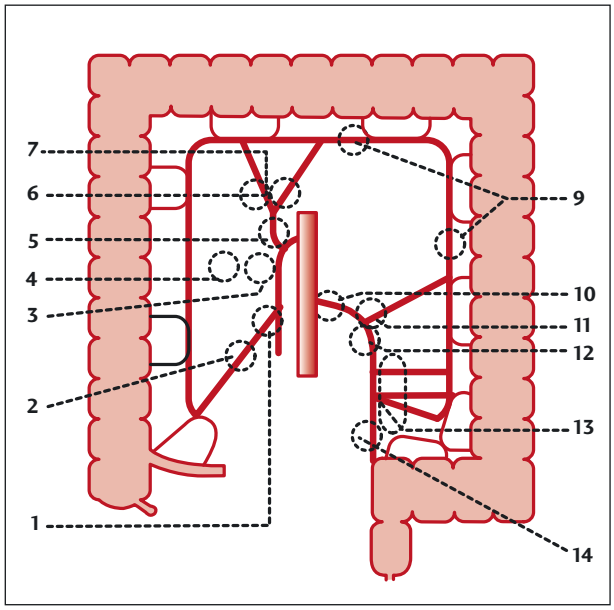


Varje år insjuknar omkring 2 000 personer i Sverige i rektalcancer[1]. Merparten av dessa genomgår kurativt syftande bukkirurgi, där valet av operationsmetod bland annat baseras på tumörens stadium och höjd i rektum, samt patientens komorbiditet och anorektala funktion[1]. Den vanligaste metoden är främre resektion, där en primär anastomos anläggs för att behålla tarmkontinuiteten, med eller utan en avlastande stomi. De andra alternativen är abdominoperineal excision och Hartmanns operation[1]. Gemensamt för alla operationsmetoder är att kirurgen måste bestämma huruvida det kärl som försörjer det drabbade tarmsegmentet ska delas antingen proximalt nära aorta (hög ligatur), eller något längre ned på kärlträdet, distalt om *arteria colica sinistra* (låg ligatur). Trots flitig diskussion i över ett århundrade råder det fortfarande ingen konsensus kring vilken ligaturnivå som är den bästa.

En teoretisk fördel med hög ligatur är att den mer omfattande dissektionen skulle kunna möjliggöra borttagandet av aortanära lymfkörtelmetastaser som annars lämnats orörda[2]. Förutom att förbättra det onkologiska resultatet genom att öka sannolikheten för komplett resektion av tumörvävnad, skulle det ökade antalet skördade positiva körtlar kunna förbättra stadieindelningen och därigenom optimera användningen av adjuvant behandling. Men det är inte klarlagt om hög ligatur faktiskt ökar lymfkörtelskörden, och inte heller har någon patientorienterad onkologisk vinst kunnat påvisas[3]. Andelen patienter med en positiv aortanära körtel, överlag möjlig att avlägsna bara med hög ligatur, har visats vara 1,7 procent[2]. Den statistiska styrkan kan därför ifrågasättas för många av de tidigare studier som gjorts med denna frågeställning.

FANN INGET STÖD

I avhandlingens första delarbete ville vi därför undersöka effekten av hög ligatur på överlevnad och recidiv i en populationsbaserad kontext med ett tillräckligt stort patientunderlag för att kunna dra slutsatser även vid negativa resultat. För att identifiera patienter och samla information användes Svenska Kolorektalcancerregistret[4], precis som i alla avhandlingens övriga delarbeten. Dessutom användes här



Schematisk illustration över möjliga ligaturnivåer vid kolorektalkirurgi. Hög ligatur innebär delning vid nivå 10, medan delning av ett eller flera kärl vid nivå 11–14 utgör låg ligatur. Bild från Svenska Kolorektalcancerregistret.

där en hög ligatur utförs, varför nervskador skulle kunna uppstå med konsekvenser såsom avförings- och urininkontinens, samt anejakulation hos män. I tidigare studier ses motstridiga resultat kring effekten på tarmfunktion, medan ingen studie tidigare hade gjorts i relation till urogenitala symtom.

ENKÄT SKICKADES HEM

I delarbete två fick alla patienter som opererats med främre resektion i Sverige mellan april 2011 och september 2012 en enkät hemskickad två år efter operationen. Enkäten användes för att avgöra förekomsten av permanent stomi samt symtom relaterade till tarm-, urinvägs- och sexualfunktion. Med en svarsfrekvens på 86 procent inkluderades 805 patienter, hos vilka vi analyserade kopplingen mellan hög ligatur och förekomsten av symtom. Vi fann att hög ligatur, frånsett ett ökat behov av tarmtömning nattetid, inte var förenad med påtagliga funktionella bortfall.

Fynden av båda dessa studier indikerar att det funktionella och onkologiska utfallet inte är viktiga aspekter att ta hänsyn till vid valet av ligaturnivå. Detta skulle göra det möjligt för kirurgen att istället låta andra faktorer ligga till

”Fynden av båda dessa studier indikerar att det funktionella och onkologiska utfallet inte är viktiga aspekter att ta hänsyn till vid valet av ligaturnivå. Detta skulle göra det möjligt för kirurgen att istället låta andra faktorer ligga till grund för beslutet, såsom tekniska preferenser och patientens anatomiska förutsättningar.

även Dödsorsaksregistret samt *Human Mortality Database* för att få uppgift om cancerspecifik överlevnad, respektive relativ överlevnad. I studien inkluderades 8 287 patienter utan spridd sjukdom (TNM I-III), vilka opererats för rektalcancer i botande syfte i Sverige under åren 2007–2014. Efter justering för störfaktorer, med bland annat *propensity score matching*, fann vi ingen effekt av hög ligatur på huvudutfallet cancerspecifik överlevnad (HR 0,92; 95 % KI 0,79–1,07). Motsvarande fynd sågs för de sekundära utfallen total och relativ överlevnad, samt för lokal- och fjärrecidiv. Det totala antalet skördade lymfkörtlar var i genomsnitt en fler vid kirurgi med hög ligatur än låg ligatur, medan antalet positiva körtlar var lika stort. Sammantaget kunde vi inte finna något stöd för att valet av ligaturnivå påverkar det onkologiska resultatet.

Medan förbättrat onkologiskt utfall har varit en tänkt fördel med hög ligatur, skulle sådan kirurgi å andra sidan kunna leda till försämrat funktionellt resultat – något som blir allt viktigare i takt med att långtidsöverlevnaden ökar[1]. Bakgrunden till detta är att ett viktigt sympatiskt nervplexus, *plexus mesentericus inferior*, ligger i närheten av den plats

grund för beslutet, såsom tekniska preferenser och patientens anatomiska förutsättningar.

Efter en främre resektion drabbas ungefär var tionde patient av den fruktade komplikationen anastomosläckage. Det orsakar ofta en kraftig inflammation i bäckenet med ökad risk för reoperationer, och leder i värsta fall till döden[5]. De överlevande har stor risk för bland annat permanent stomi samt försämrat onkologiskt resultat med ökad risk för lokalrecidiv[5,6]. Men effekten på det funktionella långtidsresultatet är sparsamt studerad, särskilt gällande urogenital funktion.

I delarbete tre undersökte vi därför detta genom att inkludera samma kohort som i delarbete två, fast med tillägg av patienter som opererats fram till juni 2013. Det funktionella resultatet utvärderades på liknande sätt, men istället i relation till förekomsten av anastomosläckage. Svarsfrekvensen var 82 procent och antalet inkluderade patienter 1 180. Totalt 7,5 procent hade drabbats av anastomosläckage. Vi fann ingen effekt av anastomosläckage på de flesta av symtomen, förutom vad gäller risken för minskad sexuell aktivitet samt användning av skyddsprodukter mot avförings-

2 LINJEN

VENCLYXTO®(venetoklax) + RITUXIMAB

"DESIGNED TO STOP"

VENCLYXTO®+ rituximab

Tidsbestämd kemofri behandling i 24 månader i 2a linjen vid KLL

VENCLYXTO i kombination med rituximab är den första tidsbestämda kemofria behandlingen till vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling.

VENCLYXTO® (venetoklax)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Övriga antineoplastiska medel, L01XX52, Rx. Beredningsform och styrka: Filmdragerade tabletter i styrkorna 10, 50 och 100 mg. Indikationer: VENCLYXTO i kombination med obinutuzumab är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL). VENCLYXTO i kombination med rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling. VENCLYXTO som monoterapi är indicerat för behandling av KLL: hos vuxna patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller hos vuxna patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapisvikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg. Varningar och försiktighet: VENCLYXTO kan orsaka en snabb minskning av tumörbördan, vilket medför en risk för tumörlyssyndrom under den initiala dostitreringsfasen på 5 veckor. VENCLYXTO har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har rapporterats hos vissa patienter, vilket ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att köra bil eller använda maskiner. Datum för senaste översyn av SPC 8 april 2020. För fullständig information och pris, se www.fass.se. Ingår i läkemedelsförmånen (F) med begränsning. VENCLYXTO subventioneras i kombination med rituximab för behandling av vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling. VENCLYXTO subventioneras också som monoterapi för behandling av KLL: hos vuxna patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller hos vuxna patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapisvikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg. Det är ännu inte beslutat om VENCLYXTO i kombination med obinutuzumab avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad KLL ska ingå i läkemedelsförmånen.

SE-VNCCLL-190024v2.0 2020

abbvie

AbbVie AB, Box 1523, 171 29 Solna. Tel: 08-684 44 600

VENCLYXTO®
venetoklax tabletter

inkontinens (OR 2,27; 95 % KI 1,20 – 4,30), som båda var ökade. I en sensitivitetsanalys kunde vi emellertid se att risken för avföringsbesvär kan vara underskattad efter anastomosläckage, eftersom dessa patienter oftare exkluderas från tarmfunktionsanalyserna på grund av permanent stomi. Risken för urininkontinens (OR 0,53; 95 % KI 0,31 – 0,90) och skyddsprodukter mot detsamma (OR 0,41; 95 % KI 0,18 – 0,92) var reducerade efter anastomosläckage. Den biologiska mekanismen för detta är för oss oklar, men fyndet skulle kunna bero på att den preoperativa frekvensen av urininkontinens var något lägre bland läckagepatienterna. Sammanfattningsvis fann vi stöd för att anastmosläckage försämrar tarm- och sexualfunktion, medan det oväntade fyndet kring urininkontinens är svårvärderat och kräver vidare undersökning.

> ***Det finns ett antal kända riskfaktorer till anastomosläckage, men etiologin och mekanismen bakom läckagen är ännu ej fullständigt klarlagda.***

KÄNDA RISKFAKTORER

Det finns ett antal kända riskfaktorer till anastomosläckage, men etiologin och mekanismen bakom läckagen är ännu ej fullständigt klarlagda. Under det senaste årtiondet har ett flertal publicerade observationsstudier varnat för att smärtbehandling med läkemedel av typen NSAID (*nonsteroidal anti-inflammatory drug*), såsom ibuprofen, kan vara en riskfaktor[7]. Många kirurgiska centra runtom i landet har därför upphört med NSAID-behandling efter denna typ av kirurgi, till förmån för ökad morfinanvändning, som i sin tur är känd för biverkningar såsom förstoppning och toleransutveckling. Det är dock fortfarande inte etablerat om NSAID de facto orsakar anastomosläckage, och heller inte om risken i sådana fall skiljer sig åt mellan de två olika subtyperna av NSAID: COX-2-selektiva och icke-selektiva NSAID.

I det fjärde delarbetet undersökte vi effekten av NSAID på anastomosläckage genom att inkludera patienter som opererats med främre resektion vid något av 15 sjukhus mellan år 2007 och 2013 i de norra, västra och södra sjukvårdsregionerna i Sverige. Information gällande bland annat NSAID-exponering och anastomosläckage kompletterades med journalgenomgång. Totalt inkluderades 1 495 patienter, av vilka 27 procent hade behandlats med NSAID. Läckagefrekvensen var 11 procent bland de som fått NSAID, jämfört med 14 procent hos de som inte fått sådan behandling. I regressionsanalysen sågs inget stöd för att NSAID ökar läckagerisken (OR 0,88; 95 % KI 0,65–1,20), med liknande resultat för COX-2-selektiva och icke-selektiva NSAID. Vår studie ger därmed inget stöd för att smärtläkemedel av typen NSAID ökar risken för anastomosläckage.

Avhandlingen omfattar fyra retrospektiva kohortstudier, där den absoluta majoriteten av informationen är prospektivt insamlad. I alla studier har vi justerat för störfaktorer i syfte att undersöka förekomsten och styrkan av eventuella kausalsamband. Valet av störfaktorer har för det mesta baserats på kausaldiagram. Analyserna har gjorts med *propensity score matching* eller olika typer av regressionsanalyser, tillsammans med tilläggsmetoder såsom multipel imputation för hantering av *missing data*, samt justering för att patienter som opererats på samma sjukhus inte utgör oberoende observationer.

REFERENSER

1. Rektalcancer: Nationell kvalitetsrapport för år 2018 från Svenska Kolorektalcancerregistret. [Rectal cancer: National report for the year 2018 from the Swedish Colorectal Cancer Registry.], Umeå, Sweden: Northern regional cancer centre; 2019. Available from: https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/tjock--och-andtarm-anal/kvalitetsregister/tjock-och-andtarm-fr.-2018/rektalrapport2018.pdf (accessed September 2019).

2. Kanemitsu Y, Hirai T, Komori K, Kato T. Survival benefit of high ligation of the inferior mesenteric artery in sigmoid colon or rectal cancer surgery. Br. J. Surg. 2006;93:609-615.

3. Yang Y, Wang G, He J, Zhang J, Xi J, Wang F. High tie versus low tie of the inferior mesenteric artery in colorectal cancer: A meta-analysis. Int. J. Surg. 2018;52:20-24.

4. Pahlman L, Bohe M, Cedermark B, et al. The Swedish rectal cancer registry. Br. J. Surg. 2007;94:1285-1292.

5. Matthiessen P, Hallbook O, Andersson M, Rutegard J, Sjodahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. Colorectal Dis. 2004;6:462-469.

6. Wang S, Liu J, Wang S, Zhao H, Ge S, Wang W. Adverse Effects of Anastomotic Leakage on Local Recurrence and Survival After Curative Anterior Resection for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. World J. Surg. 2017;41:277-284.

7. Klein M, Gogenur I, Rosenberg J. Postoperative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with anastomotic leakage requiring reoperation after colorectal resection: cohort study based on prospective data. BMJ 2012;345:e6166.

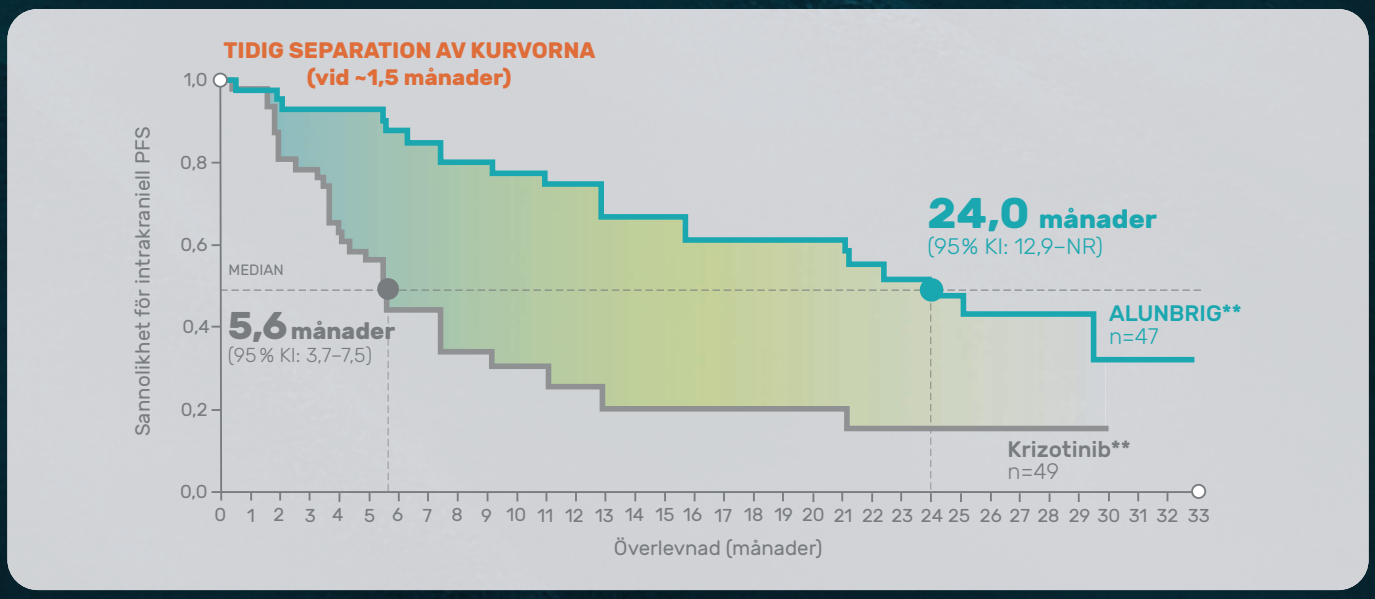
DANIEL KVERNENG HULTBERG, ST-LÄKARE VID S:T ERIKS ÖGONSJUKHUS,
DANIEL.KVERNENG.HULTBERG@GMAIL.COM

NY INDIKATION! FÖRSTA LINJENS BEHANDLING FÖR ALK+ PATIENTER MED AVANCERAD NSCLC[1]

ALUNBRIG® (BRIGATINIB)

69 % RISKREDUKTION FÖR INTRAKRANIELL PROGRESSION ELLER DÖD VS KRIZOTINIB HOS PATIENTER MED HJÄRNMETASTASER VID BASELINE[1,2]

- **Resultat från subgruppsanalys från ALTA 1L**
- **HR= 0,31 (95% KI: 0,17-0,56) p< 0,0001[1,2*]**
- **Antal patienter med inträffade händelser (intrakraniella) för Alunbrig, n= 21 och krizotinib n= 32, p<0, 0001[1,2]**



Primärt effektmått (BIRC*) – PFS mån (95 % KI): Alunbrig (n=137) 24 mån (18,5; NR) vs krizotinib (n=138) 11 mån (9,2; 12,9), p < 0,0001.

*BIRC-assessed, Blinded Independent Review Committee. Intrakraniell progressionsfri överlevnad (PFS) definierades som radiologisk progression, eller död, elller en händelse som krävde strålbehandling av hjärnan.[2] **Alunbrig doserades 180 mg en gång dagligen med en inledande 7-dagarsperiod med 90 mg en gång dagligen, krizotinib doserades två gånger dagligen med 250 mg. KI, konfidensintervall; HR, hazard ratio; NR, not reached.

Referenser: 1. ALUNBRIG produktresumé. **2.** Camidge DR, et al. Oral presentation at ESMO Asia Congress; November 22-24, 2019; Singapore. LBA-1.

▼ 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.

Alunbrig® (brigatinib) filmdragerad tablett, L01XE43, Rx, F. **FARMAKOLOGISK GRUPP:** Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare. **STYRKA:** Alunbrig® finns i tre styrkor som innehåller 30mg, 90mg och 180mg brigatinib. **INDIKATION:** Alunbrig® är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som inte tidigare behandlats med en ALK hämmare samt som monoterapi för behandling av vuxna patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC som tidigare behandlats med krizotinib. **DOSERING:** Rekommenderad startdos av Alunbrig® är 90 mg en gång dagligen de första 7 dagarna, därefter 180 mg en gång dagligen. Behandlingen ska pågå så länge klinisk nytta kan observeras. **ADMINISTRATION:** Tabletterna ska sväljas hela med vatten. Alunbrig® kan tas med eller utan föda. **VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET:** Allvarliga, livshotande och fatala pulmonella biverkningar, bland annat biverkningar med karaktäristika som stämmer överens med ILD/pneumonit, kan uppkomma hos patienter som behandlas med Alunbrig®. De flesta pulmonella biverkningarna uppkom under de första 7 behandlingsdagarna. Pulmonella biverkningar av grad 1 2 gick tillbaka när behandlingen avbröts eller dosen minskades. Högre ålder och kortare intervall (mindre än 7 dagar) mellan den sista dosen krizotinib och den första dosen Alunbrig® var enskilda faktorer som kunde sättas i samband med ökad frekvens pulmonella biverkningar. Dessa faktorer ska beaktas vid insättning av behandling med Alunbrig®. **FÖRPACKNING:** Alunbrig® 30 mg, 90 mg samt 180 mg tillhandahålls i blisterförpackning om 28 filmdragerade tabletter. Alunbrig® finns tillgängligt som startförpackning: Varje förpackning består av en ytterkartong med två innerkartonger som innehåller: Alunbrig® 90 mg: 1 blisterkarta med 7 filmdragerade tabletter samt Alunbrig® 180 mg: 3 blisterkartor med 21 filmdragerade tabletter. **ÖVRIG INFORMATION:** Subventionsansökan pågår för 1 linjens behandling. Ingår i läkemedelsförmånen from 14 december 2018 som monoterapi för behandling av vuxna patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC som tidigare behandlats med krizotinib. För fullständig information och prisuppgift se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 1 april 2020. Ombud i Sverige för innehavaren av godkännandet för försäljning: Takeda Pharma AB, Vasagatan 7, 6 tr, 111 20 Stockholm, www.takeda.se.

C-APROM/SE/BRI/0001 Maj -20

Takeda | ONCOLOGY

Takeda Pharma AB, Vasagatan 7, 111 20 Stockholm. Tel: 08-544 964 00.

ALUNBRIG®
BRIGATINIB

Studie visar samband mellan **assisterad befruktning** och **risk för**

Män som söker sjukvård för barnlöshet och assisterad befruktning visade sig ha högre risk för prostatacancer än de som har blivit pappor på naturlig väg. Det skriver Yvonne Lundberg Giwercman, professor i experimentell patologi med inriktning mot cancer vid Lunds universitet i en gedigen genomgång av kunskapsläget på området. Tillsammans med professor Aleksander Giwercman, Reproduktionsmedicinskt centrum i Lund, redogör hon för en ny studie där forskarna velat jämföra risken för att utveckla prostatacancer hos tre grupper: de som blir föräldrar genom IVF- respektive ICSI-assisterad befruktning och de som får barn genom naturlig befruktning.

prostatacancer

Enligt en definition från WHO, Världshälsoorganisationen, betyder infertilitet en oförmåga att uppnå graviditet och barn efter ett års oskyddat samlag. (https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/). Epidemiologiska studier har indikerat, att 15–20 procent av alla par i reproduktiv ålder har infertilitetsproblem, vilket betyder att infertilitet är lika vanligt som till exempel cancer eller diabetes. Bland infertila par finns underkategorier som relaterar till störningar i reproduktionsfunktionen hos endast den ena parten, men för många par består barnlösheten av en kombination av både manliga och kvinnliga faktorer. I minst 50 procent av alla infertilitetsfall räknar man dock med att den manliga partnern har nedsatt fertilitet, vilket medför, att 8–10 procent av alla män har störd reproduktionsfunktion.

DEFEKT TESTIKELFUNKTION

Fundamentalt vid utredning av manlig reproduktionsfunktion är att göra en analys av sädesvätskan. Denna analys inkluderar: ejakulatvolym, spermiekoncentration, totalt antal spermier samt spermiernas rörlighet och morfologi (normalt eller avvikande utseende). Även om man har normal spermakvalitet är det dock ingen garanti för fertilitet och vice versa – män med onormal spermakvalitet kan också stundom bli pappor; i synnerhet om testosteron, FSH (follikelstimulerande hormon), LH (luteiniserande hormon) och SHBG (sex-hormonbindande globulin) ligger inom referensintervallet.

I de flesta fall beror manlig fertilitetsrubbning på defekt testikelfunktion, som i sin tur leder till minskad spermieproduktion och försämrad

Fig 1A och B

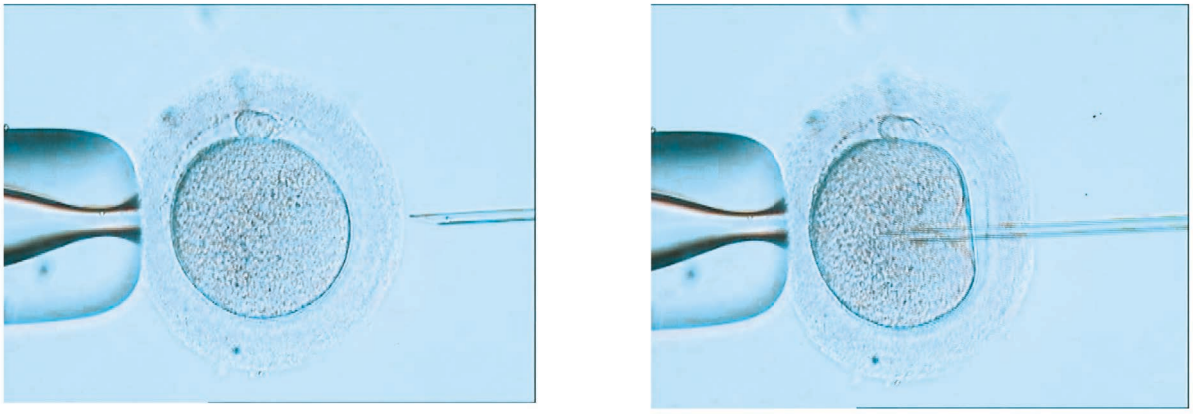


Fig 1. Intracytoplasmatisk spermieinjektion (Reproduktionsmedicinskt Centrum, Skånes universitetssjukhus Malmö).

spermierörlighet och -morfologi. Dessa män har ofta atrofiska testiklar och höga nivåer av hypofyshormonerna FSH och LH samt låg eller något nedsatt testosteronkoncentration i cirkulationen.

Det är ovanligare att minskad spermieproduktion beror på en störning i hypofysen eller i hypotalamus eller ett stopp i sädesledarna. Andra sällsynta orsaker är autoimmunitet med antikroppar mot de egna spermierna, ejakulations- och erektionsstörningar eller onormal funktion av sädesblåsorna eller prostata.

BAKGRUNDSKUNSKAP SAKNAS

Sedan 1978, då det första provrörsbarnet föddes, har många par som tidigare inte kunnat bli föräldrar, med hjälp av modern teknologi kunnat bilda familj. Trots glädjande resultat har denna utveckling inte bidragit så mycket till bättre förståelse av de underliggande biologiska processer som orsakar infertilitet, utan mest varit symtomatisk behandling. Endast i undantagsfall kan man erbjuda ofrivilligt barnlösa en orsaksrelaterad behandling och av den anledningen har också utredningsprogrammet förenklats till att innehålla endast det som behövs för att optimera möjligheterna för en lyckad provrörsbefruktning. Gällande män handlar det oftast om en spermaanalys som kan ge svar på om det finns spermier för in vitro-befruktning av de ägg som aspireras från kvinnans äggstockar. Därefter bedöms vilken av de tillgängliga provrörsbefruktningsmetoderna som har störst chans att lyckas.

Fler och fler barn blir idag till genom provrörsbefruktning eller, som det mer tekniskt kallas, assisterad befruktning[1]. Man räknar med, att nästan 4 procent av alla barn i Sverige blivit till med hjälp av assisterad befruktning, vilket motsvarar ungefär ett barn i varje skolklass.

Provrörsbefruktning inkluderar två olika tekniker: in vitro-fertilisering (IVF) och intracytoplasmatisk spermieinjektion (ICSI). Vid IVF, som oftast används vid till exempel endometrios eller äggledarskador hos kvinnan, får spermier befrukta ett ägg utanför kroppen i en petriskål och det befruktade ägget läggs efter några dagar tillbaka i livmodern. Vid ICSI befruktas ägget genom att en spermie injiceras in i ägget (figur 1) och efter några dagar läggs det befruktade ägget tillbaka i livmodern. I Sverige och många andra länder används ICSI framför allt om mannen har mycket låg spermieproduktion eller spermier med avsevärt nedsatt rörlighet. Denna metod är också den enda möjligheten till faderskap för män som helt saknar spermier i sädesvätskan, men hos vilka gameter kirurgiskt kan hämtas från testikeln eller bitestikeln.

SAMBAND MED ANDRA SJUKDOMAR?

De flesta män som söker sjukvård på grund av infertilitet är i åldersgruppen 30–40 år. Endast en liten andel av dessa män känner sig sjuka, men kan ofta tycka att det är psykiskt påfrestande att de inte lyckas bli fäder på naturlig väg. Det finns också en hel del nya studier som indikerar att det förutom faderskapsproblematiken också finns andra framtida orosmoment. Dessa män har till exempel kortare förväntad livslängd än de som inte fått en infertilitetsdiagnos, oavsett om man har lyckats bli pappa eller ej[2], vilket indikerar att det inte endast är de psykosociala faktorerna som hänger ihop med barnlösheten, utan att det också finns något biologiskt underliggande, som senare leder till ökad dödlighet. Denna hypotes stämmer väl överens med, att det också finns en länk mellan grad av dålig spermakvalitet och risk att dö i förtid.

Varför är det så? Tittar man på sjukdomspanoramat är de vanligaste folksjukdomarna som till exempel metabolt syndrom, diabetes och hjärtkärlsjukdomar mer frekventa och debuterar i yngre ålder hos infertila män jämfört med män i den allmänna befolkningen. I en studie på 200 män med låg spermiekoncentration och infertilitetsproblem fann vi att infertila män i jämförelse med åldersmatchade kontroller hade 5 gånger högre odds-ratio för tidiga biokemiska tecken på metabolt syndrom och högre risk för låg bentäthet[3]. Denna risk var mest distinkt hos män som dessutom hade låga serumnivåer testosteron. Cirka en tredjedel av alla män med fertilitetsproblem och nedsatt spermiekvalitet har tecken på testosteronbrist[4], men det är för tidigt att dra slutsatser om det är testosteronbrist

Verzenios®
abemaciklib

Den enda CDK4 & 6-hämmaren med kontinuerlig dosering[1,2]

VERZENIOS GER EN SIGNIFIKANT* FÖRLÄNGD ÖVERLEVNAD

i kombination med fulvestrant vid behandling av patienter med HR+, HER2- lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som tidigare mottagit endokrin behandling jämfört med placebo plus fulvestrant[1,3]

*Verzenios i kombination med fulvestrant visade en förlängd överlevnad med 9,4 månader med en medianöverlevnad om 46,7 månader jämfört med 37,3 månader för placebo plus fulvestrant (HR=0.757; 95% konfidensintervall, 0,606-0,945; P=.01)

▼ **Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Verzenios (abemaciklib)** L01XE50, Proteinkinashämmare, filmdragerade tabletter 50, 100, 150 mg **Indikationer:** Verzenios är indicerat för behandling av kvinnor med hormonreceptorpositiv (HR-positiv), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-negativ) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i kombination med en aromatashämmare eller fulvestrant som initial endokrinbaserad behandling, eller som tidigare fått endokrin behandling. Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försitighet:** Venös tromboembolism och interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit har rapporterats, monitorera patienterna avseende tecken och symtom på djup ventrombos och pulmonella symtom indikativa för ILD/pneumonit och lungemboli och behandla på medicinskt lämpligt sätt. **Datum för översyn av produktresumén:** 2020-01-17 **För ytterligare information och priser se** www.fass.se Rx F Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning: Eli Lilly Sweden AB, Box 721, 169 27 Solna. 08-737 88 00, www.lilly.se

1. Verzenios (abemacklib) Produktresumé, www.fass.se **2.** Spring LM, Wander SA, Zangardi M, et al. CDK4/6 Inhibitors in Breast CAncer: Current Controversies and Future Dierections. Curr Oncol Rep. 2019; 21:25:1-9. **3.** Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer that Progressed on Endocrine Therapy–MONARCH 2. JAMA Oncol. doi:10.1001/jamaoncol.2019.4782.

Eli Lilly Sweden AB
Box 721
169 27 Solna

PP-AL-SE-0065 02/2020
Lilly and Verzenios® are registered trademarks of Eli Lilly and Company.
© 2020 Eli Lilly and Company. All rights reserved.

Lilly

som orsakar högre sjuklighet eller om lågt testosteron är en konsekvens av de sjukdomar som är associerade med infertilitet.

Ibland kan också infertiliteten bero på den behandling som används mot någon annan sjukdom. Det är till exempel välkänt att cancerbehandling kan påverka fertiliteten negativt och nedfrysning av spermier från cancerpatienter är därför numera vedertagen klinisk rutin. Det är sedan många år tillbaka också känt att män med dålig spermiekvalitet har en ökad risk för testikelcancer, vilket är den vanligaste onkologiska diagnosen hos män i åldersgruppen 20–40 år. Idag botas mer än 95 procent av dessa män, men det finns alltjämt stora fördelar med att diagnostisera cancern tidigt, när sjukdomen fortfarande utgörs av cancerförstadier (Germ Cell Neoplasia in Situ) och innan den övergår till tumörstadium. En enkel ultraljudsscanning av testiklarna, till exempel i samband med en infertilitetsutredning, kan identifiera de män som har så kallade mikroförkalkningar i testiklarna och därmed ökad risk för cancerförstadier. Diagnosen kan sedan verifieras genom en histologisk undersökning av en testikelbiopsi.

Trots att kopplingen mellan manlig infertilitet och andra både icke maligna och maligna sjukdomar har dokumenterats i flera studier, finns ännu ingen förklaring till detta samband. En del epidemiologiska studier indikerar, att det kan vara faktorer som redan under fostertiden påverkar manliga foster och senare i livet manifesterar sig som dålig spermiekvalitet och risker för andra besvär, men dessa samband har ännu inte säkerställts.

PROSTATACANCER – DETTA VET VI

För en sjukdom så vanlig som prostatacancer, är jämförelsevis lite känt om dess orsak. De enda obestridda epidemiologiska faktorerna hittills är ålder, familjär ärftlighet och etnicitet[5]. Ålder är en av de starkaste faktorerna för prostatacancer, eftersom sjukdomen är ovanlig hos män som är yngre än 50 år; därefter stiger risken kraftigt. Familjär prostatacancer är en stark riskfaktor med den högsta risken för män med släktingar som fått prostatacancer tidigt i livet samt de med flera drabbade släktingar. Etnicitet verkar också vara en faktor att räkna med. I USA och Karibien är andelen drabbade högst bland män med afrikanskt påbrå, vilket indikerar en genetisk predisposition för sjukdomen[6], men även om afrikanskt ursprung är en stark riskfaktor för prostatacancer, finns det dock skillnader mellan män med afrikanskt ursprung, men olika hemländer, vilket indikerar att också andra faktorer spelar en roll för sjukdomsutveckling, som till exempel diet och socioekonomisk status. Gällande dessa riskfaktorer vet man inte mycket, förutom vad gäller obesitas och metabolt syndrom som är associerade med flera olika cancerformer[7]. Detta samband är dock omdebatterat, eftersom viktminskning med hjälp av gastric bypass-operation inte hade någon påverkan på cancerincidensen hos män[8].

Globalt är prostatacancerincidensen 7.1 procent och 3.8 procent dör av sjukdomen[9], vilket gör prostatacancer till en av de vanligaste cancerrelaterade dödsorsakerna hos män. Det är också den oftast diagnostiserade cancern hos män i 105 av 185 länder i världen; i synnerhet i Nord- respektive Sydamerika, Nord- och Västeuropa, Australien/Nya Zeeland, och i stora delar av Afrika söder om Sahara, där den är ett växande problem. Världshälsoorganisationens och FNs samarbetsorganisation International Agency for Research on Cancer beräknar en mer än 100-procentig ökning av prostatacancerrelaterad död i Afrika de närmaste två decennierna; från cirka 28 000 dödsfall på grund av prostatacancer år 2010 till cirka 57 000 år 2030[10].

Det faktiska antalet fall av prostatacancer är emellertid svårt att beräkna eftersom såväl incidens som mortalitet kan vara underrapporterat i vissa länder beroende på bristande screening, begränsad populationsbaserad registerdata, underdiagnostisering eller helt enkelt brist på sjukvård. Å andra sidan kan prostatacancer också överdiagnostiseras i länder med screeningprogram, eftersom sjukdomen ofta är subklinisk, icke livshotande och identifierad enbart genom prostataspecifikt antigentestning (PSA).

> ***Trots att kopplingen mellan manlig infertilitet och andra både icke maligna och maligna sjukdomar har dokumenterats i flera studier, finns ännu ingen förklaring till detta samband.***

ANDROGENER OCH PROSTATACANCER

Det är välkänt att androgener – testosteron och 5 -dihydrotestosteron (DHT) – spelar en avgörande roll för normal prostatautveckling och funktion livet ut. Individer med inaktiverande androgenreceptor-mutationer (AR) och som därför är androgenokänsliga, saknar normal prostatautveckling[11]. Tidig prostatacancer är också en androgenberoende sjukdom som kräver androgener för att utvecklas och växa. Kirurgisk eller kemisk kastration med antiandrogener, agonister eller antagonister till gonadotropin-frisättande hormon (GnRH) är därför fundamentalt i behandlingen av prostatacancer. Eftersom PSA regleras av androgener, kan serum PSA användas som markör för behandlingsutfallet; PSA förväntas sjunka som svar på behandlingen[12].

Över tid ändrar tumören dessvärre status och utvecklas till ett androgenoberoende metastaserande tillstånd, vilket är obotligt. När så sker, stiger PSA igen. Även om de underliggande orsakerna till denna transformation är okända och den tid som övergången till obotligt stadium tar är mycket individuell, antas androgener på något vis spela en roll. Detta kan antingen ske genom att tumören själv utsöndrar androgen[13],

NU ÄVEN INDICERAT FÖR BEHANDLING AV AVANCERAD TRIPPEL-NEGATIV BRÖSTCANCER (TNBC)

TECENTRIQ®
atezolizumab

TECENTRIQ INDIKATIONER

Trippel-negativ bröstcancer (TNBC)

TECENTRIQ i kombination med nab-paklitaxel som första linjens behandling vid icke-resekterbar lokalt avancerad eller metastaserad TNBC med tumörer som har ett PD-L1-uttryck ≥ 1 %.

Icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

TECENTRIQ monoterapi som andra linjens behandling vid lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC. Patienter med EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC bör också ha fått målstyrd behandling innan de behandlas med TECENTRIQ.

TECENTRIQ i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin som första linjens behandling vid metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp. Hos patienter med EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC är TECENTRIQ i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin indicerat först efter att lämplig målstyrd behandling har sviktat.

TECENTRIQ i kombination med nab-paklitaxel och karboplatin som första linjens behandling vid metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp som inte har EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC.

Småcellig lungcancer (SCLC)

TECENTRIQ i kombination med karboplatin och etoposid som första linjens behandling vid utbredd småcellig lungcancer.

Urotelialt carcinom (UC)

TECENTRIQ monoterapi vid lokalt avancerad eller metastaserad UC efter tidigare behandling med platinuminnehållande kemoterapi, eller då cisplatin inte anses lämpligt, och då med tumörer som har ett PD-L1-uttryck ≥ 5 %.

TECENTRIQ® (atezolizumab), PD-L1 hämmare, L01XC32 (Rx, EF).
Varningar och försiktighet: Immunrelaterade biverkningar: kan inträffa efter den sista dosen atezolizumab. Baserat på biverkningens svårighetsgrad bör atezolizumab sättas ut och kortikosteroider administreras. **Förpackningar**: Koncentrat till infusionsvätska, lösning 1200 mg respektive 840 mg atezolizumab. Senaste produktresumé uppdaterad 2019-09-03 (1200mg) och 2019-08-26 (840mg). För fullständig information, se fass.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.safety@roche.com eller via telefon 08-726 12 00.

Roche AB, 08-726 12 00, www.roche.se | www.rocheonline.se

SE/TCN/0919/0006(1)

ökad mängd AR[14], nya AR-mutationer som leder till ökad androgenkänslighet eller promiskuös ligandbindning, varvid tumörens AR binder till allt möjligt annat än bara androgener[15].

Det är dock debatterat huruvida höga androgennivåer faktiskt ökar risken för prostatacancer eller om tumören, när den väl bildats, utnyttjar androgener för tillväxt. Det senare antagandet stöds av det faktum att trots att androgennivåerna sjunker med tilltagande ålder, stiger prostatacancerrisken. Dessutom vet man, att män med Klinefelter syndrom (47,XXY) och därmed medfödd hypogonadism har mycket låg risk för prostatacancer, med bara två fall funna bland 3 518 Klinefeltermän[16]. Vidare fann man i en nyligen publicerad studie omfattande mer än 3 000 män och 20 års uppföljningstid, inget bevis för att högt testosteron skulle leda till prostatacancer, snarare det motsatta – de med högst testosteronkoncentrationer verkade vara skyddade från sjukdomen[17]. En meta-analys inkluderande 18 prospektiva studier fann heller inte något bevis för att högt serum-testosteron skulle medföra ökad risk för prostatacancer[18] och hos män med redan etablerad sjukdom var serum-testosteron snarare lågt hos män med avancerad eller metastaserad sjukdom än hos män med mindre avancerad cancer[19]. Detta samband skulle dock kunna bero på att sjukdomen i sig själv ger en testikelinsufficiens snarare än faktisk androgenstatus.

FERTILITET SOM MARKÖR FÖR ANDROGENPÅVERKAN

Eftersom tidiga testosteronvärden oftast inte är kända hos äldre män med prostatacancer och serum-testosteron är svårt att länka till koncentrationen i prostatakörteln[19-21], har man använt fertilitetsstatus i reproduktiv ålder som markör för långtidsverkande androgenpåverkan på prostatavävnaden. Resultaten är emellertid motsägande. Medan några studier visat ökad risk för prostatacancer hos infertila män som kommit till fertilitetskliniker för fertilitetsutredningar[23, 24], har andra studier inte funnit något samband mellan faderskap och prostatacancer[25-27].

Två tidigare europeiska registerstudier visade att barnlösa män hade lägre prostatacancerrisk än de som fått minst ett biologiskt barn. Den första studien var en stor svensk registerstudie omfattande fler än 50 000 män[28], medan den andra var en dansk liknande studie [29]. Samma slutsats drogs från en prospektiv amerikansk studie[30] samt från en meta-analys i vilken 10 individuella studier analyserades hopräknat[31]. En svaghet i samtliga dessa studier var dock att man på grund av att de var registerstudier inte kunde veta något om önskan att över huvud taget ha barn, orsaker till barnlösheten, den kvinnliga partnerns fertilitet, eller andra orsaker och sjukdomar. Därför genomfördes senare en populationsbaserad fall-kontrollstudie baserad på mer än 12 000 män, av vilka 661 var diagnostiserade med prostatacancer medan 661 åldersmatchande kontroller inte hade sjukdomen[32]. Alla män undersöktes och fertilitetsrelaterad information samlades in via en enkät. Studien visade, när de som aldrig velat ha barn uteslutits, att ofrivilligt barnlösa män hade 50 procent lägre risk för prostatacancer än de som fått minst ett biologiskt barn. Justering för livsstilsfaktorer, allvarliga urogenitala eller systemiska sjukdomar eller för den kvinnliga partnerns infertilitet påverkade inte resultatet. Detta tolkades som att normal testikelfunktion krävs för att prostatacancer ska utvecklas. För att kunna svara på frågeformuläret var uppenbarligen endast levande män inkluderade i nämnda studie. De var alla över 60 år, vilket betyder, att de med tidigt debuterande prostatacancer, som också ofta är av en aggressivare typ, kunde ha avlidit innan studien genomfördes.

SAMBANDEN – SÅ SER DE UT

Att resultaten från olika studier är motsägelsefulla är inte något ovanligt fenomen. Vad gäller studier av eventuella samband mellan infertilitet och prostatacancerrisk finns hel del metodologiska problem som gör att man kan komma fram till olika resultat. Om man tar alla barnlösa män så är en del av dessa män barnlösa för att de inte har en kvinnlig partner eller för att någon av parterna inte vill ha barn. Denna grupp är dock ganska heterogen, eftersom barnlösheten kan bero på störningar i såväl det manliga som det kvinnliga reproduktionssystemet. Man räknar dock med att cirka 75 procent av dessa män vill, men har inte förmågan att åstadkomma en graviditet. Man skulle kunna tro att problemet kan undgås genom att undersöka spermakvaliteten, vilket också oftast sker, men dessa analyser är dessvärre inte entydiga. Spermieparametrar såsom koncentration och totalantal kan variera såväl intraindividuellt, hos samme man från dag till dag, som mellan olika laboratorier. Dessutom kan även män med dålig spermakvalitet bli pappor om partnern är högfertil. Det är därför svårt att estimera hur mycket av den ofrivilliga barnlösheten som egentligen beror på den manlige parten.

Ett annat problem är prostatacancerdiagnostiseringen. Medan de mest aggressiva tumörerna, ofta de som uppstår relativt tidigt i livet, nästan alltid diagnostiseras och representerar den sjukdomsform för vilken tidig diagnos har störst betydelse för patientens överlevnad, gäller det för en stor del av de mer latenta cancrarna, att de inte i någon större utsträckning påverkar livslängden. Huruvida de över huvud taget upptäcks eller inte beror i hög grad på PSA-testning. Ett tredje metodologiskt problem är, som tidigare nämnts, selektionen av den åldersgrupp hos vilken samband mellan infertilitet och prostatacancerrisk ska studeras. Väljer man en äldre åldersgrupp av män, 60 år eller äldre, finns det en risk att man inte kan inkludera de män som avlidit före 60 års ålder på grund av aggressiv prostatacancer eller i samband med andra sjukdomar eller olyckor. Dessa problem undviker man visserligen om man baserar sina studier på yngre män, men då behövs lång uppföljningstid för att deltagarna ska ha hunnit utveckla manifest prostatacancer.

BAKGRUNDEN TILL STUDIEN

Med utgångspunkt i ovan nämnda metodologiska svårigheter, ville vi ha en studiedesign som skulle tillåta oss att överföra våra resultat till en konkret klinisk situation.

Vi ställde oss därför följande frågor:

1. Har män som är i behov av infertilitetsbehandling ökad risk för prostatacancer?

2. Är det någon skillnad avseende prostatacancerrisk mellan män som får barn på naturlig väg och dem som genomgår IVF eller ICSI?

För att kunna undersöka om de som blivit pappor genom ICSI eller IVF hade större risk för prostatacancer än de som blivit fäder naturligt använde vi nationella registerdata för att få ett tillräckligt stort underlag. Hypotesen var att ICSI-pappornas spermieparametrar och förmåga till naturlig befruktning skulle vara sämre än hos dem som genomgått IVF och att IVF-papporna i sin tur skulle ha lägre möjlighet för faderskap än de som fått barn på naturlig väg. Tanken var att jämföra dessa grupper gällande incidens, ålder vid diagnos och cancerns aggressivitet. Detta skulle kunna vara viktig information i uppföljningen av män med fertilitetsproblem.

Att resultaten från olika studier är motsägelsefulla är inte något ovanligt fenomen. Vad gäller studier av eventuella samband mellan infertilitet och prostatacancerrisk finns hel del metodologiska problem som gör att man kan komma fram till olika resultat.

METOD SOM ANVÄNDES

För att genomföra projektet använde vi oss av data från det Medicinska födelseregistret och från Multigenerationsregistret gällande alla levande födda barn i Sverige under perioden 1994–2014 samt deras pappor (2 108 569 män). De fäder som saknade personnummer uteslöts och de återstående far-barn-paren länkades till det Nationella kvalitetsregistret för assisterad befruktning (Q_IVF). Från Cancerregistret, Utbildningsregistret och från Dödsorsaksregistret hämtades information gällande prostatacancerdiagnoser, pappornas utbildning respektive eventuella dödsdatum. Att rapportera till Cancerregistret är påbjudet i svensk lag vilket gör att detta register täcker cirka 96 procent av alla cancerdiagnoser och i det närmaste alla prostatacancerdiagnoser. Att rapportera fertilitetsbehandlingar är också lagstadgat, vilket medför att så gott som alla fäder som genomgått assisterad befruktning av något slag från och med 2007 finns registrerade i Q_IVF. För tidigare hämtades information från det Medicinska födelseregistret. Data på dem som gått igenom intrauterin insemination, viket är tämligen ovanligt i Sverige, samlades inte in. Således är det endast konventionell IVF samt ICSI som behandlats i vår studie. Eftersom ICSI infördes som metod så sent som 1992 finns praktiskt taget alla barn i Sverige som blivit till genom ICSI registrerade i de nationella registren och är därmed också inkluderade i denna studie.

För att inte räkna in samme man flera gånger användes bara data på det först födda barnet och dess far, vilket resulterade i att totalt 1 181 490 barn och samma antal fäder ingick i studien. Prostatacancer definierades enligt den internationella klassifikationen av sjukdomar ICD-7 (international classification of diseases, 7th revision). Deltagare som var yngre än 55 år vid diagnos bedömdes ha tidig prostatacancer. Denna åldersgräns rättade sig efter europeiska associationen för urologis riktlinjer 2019 (EAU, European Association of Urology).

Genom att använda läkemedelsregistret, vilket upprättades 2005, identifierades det första datum som de i studien ingående männen fått något av följande antiandrogen förskrivet: abirateronacetat, buserelinacetat, cyproteronacetat, degarelix, enzaflutamid, flutamid, goserelin, histrelin, leuprorelin, megestrol, nilutamid eller triptorelin. Antiandrogener används framför allt vid behandling av långt gången eller spridd prostatacancer. Vi använde därför förskrivning av ovan nämnda antiandrogen som indikation på avancerad prostatacancer.

De 336 ICSI-fäder, 212 IVF-fäder och 7 495 kontroller som någon gång fått testosteron förskrivet, uteslöts vid en sensitivitetsanalys, eftersom testosteronbehandling skulle kunna påverka risken för prostatacancer. I en likartad analys uteslöts också fäder som någon gång haft någon form av cancer och därmed cancerbehandlats, vilket i sig självt kan påverka fertiliteten negativt.

I den statistiska analysen grupperade vi papporna beroende på hur barnen blivit till: ICSI, IVF eller naturligt (kontrollgrupp). Med hjälp av Cox-regressionsanalys beräknades en så kallad oddskvot (hazard ratio, HR), i vilken justering för pappans ålder vid barnets födelse gjordes. Fäderna följdes upp från barnets konception till prostatacancerdiagnos, död eller slutet på uppföljningstiden (31 december 2014). Konceptionsdatum beräknades genom att ta hänsyn till gestationstiden, vilken hämtades ur födelseregistret. För att ta hänsyn till eventuella skillnader i socioekonomiska faktorer, justerade vi för fädernas utbildningsår (<10 år, 11–14 år, ≥15 år).

Vi gjorde också en trendanalys gällande graden av infertilitet och prostatacancer, där ICSI-papporna antogs ha sämsta förutsättningarna för faderskap, IVF-papporna näst bäst och de som fått barn på naturlig väg, de bästa förutsättningarna.

Alla analyser genomfördes i programmet SPSS version 25 och R version 3.5.0. Alla analyser var dubbelsidiga och $p<0.05$ antogs som statistiskt signifikant.

SAMLADE RESULTAT

Av de 1 181 490 färder som ingick i studien hade 20 618 (1.7%) behandlats med IVF och 14 882 (1.3%) med ICSI under studieperioden[33]. Merparten, 1 145 990 män (97.0%) hade blivit fäder på naturlig väg. Dessa män var i genomsnitt 4 år yngre (32.5 år) än de som fått barn genom assisterad be-

fruktning (36.6 respektive 36.9 år). I kontrollgruppen fick 3 244 (0.28%) prostatacancer, medan 77 (0.37%) av IVF-papporna och 63 (0.42%) av ICSI-papporna fick sjukdomen. När de uteslutits som haft prostatacancer före konception, var 3 216 (2.28%9, 76 (0.37%) respektive 54 (0.36%) registrerade som prostatacancerfall. Debutåldern var för ICSI-papporna i genomsnitt 55 år; de var yngst vid diagnostillfället, i genomsnitt 2 år yngre än kontrollerna. Riskförhållandet (hazard ratio) för prostatacancer var högre i både ICSI-gruppen (1.64, 95% konfidensintervall 1.25-2.15, p<0.001) och IVF-gruppen (1.33, 1.06-1.66, p=0.02) jämfört med kontrollerna. Båda grupperna hade också ökad risk för tidig prostatacancer jämfört med kontrollerna (1.86, 1.25-2.77, p=0.002 för ICSI och 1.51, 1.09-2.08, p=0.01 för IVF).

När de män som diagnostiserats med någon form av cancer innan konception uteslutits, hade ICSI-papporna fortfarande högre risk att få prostatacancer jämfört med kontrollerna (1.70, 1.29-2.22, p=0.001; figur 2) och i synnerhet tidig cancer (1.92, 1.29-2.86, p=0.001). Motsvarande mönster för IVF-papporna var likartat; 1.30, 1.03-1.64, p=0.02 för cancer och 1.45, 1.04-2.02, p= 0.03 för tidig prostatacancer.

Trendanalysen gällande graden av infertilitet och prostatacancer visade att oddsen var högre för dem som genomgått assisterad befruktning för faderskap jämfört med dem som inte behövt det (OR naturlig, IVF, ICSI 1.29, 95% konfiden sintervall: 1.15 - 1.45; p<0.001). Vad gäller tidig prostatacancer var tendensen densamma (OR naturlig, IVF, ICSI 1.14, 95% konfidensintervall: 1.18 - 1.66, p<0.001).

De ICSI-behandlade männen hade också flest förskrivningar av androgenhämmande preparat (19.2%) jämfört med kontrollerna (13.0%) och IVF-behandlade (11.8%). Det fanns inga tecken på att män som genomgått assisterad befruktning skulle haft beskedligare, mer låggradig prostatacancer, än de som fått barn på naturlig väg (OR 1.91, 0.94-3.88, P=0.07 för ICSI och OR 0.99, 0.47-2.10, p=0.98 för IVF). Att exkludera dem som fått testosteronsubstitution påverkade inte resultatet nämnvärt.

Fig 2

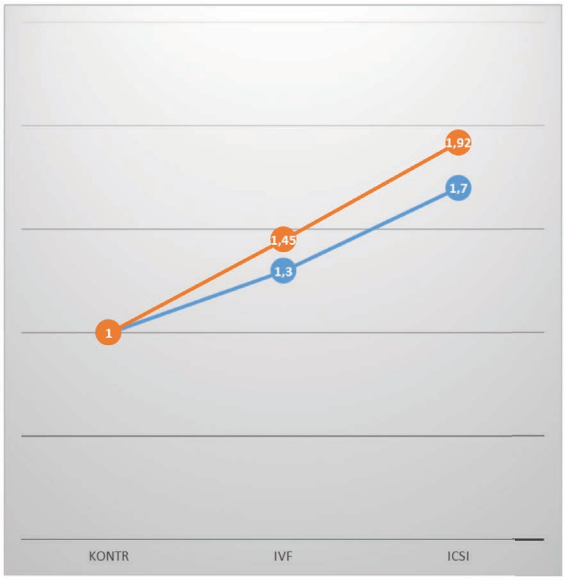


Fig 2. Riskföhållande för prostatacancer (blå linje) samt för tidig prostatacancer (orange linje).

STYRKOR OCH SVAGHETER

Den stora styrkan med de register vi har i Sverige är att de är i det närmaste heltäckande och tillförlitliga vilket för vår del inneburit tillgång till ett stort dataset och relativt lång uppföljningstid med upp till 20 år som mest. En svaghet i relation till vår studie är att inga uppgifter finns i registren gällande män som aldrig lyckats bli pappor och förblivit ofrivilligt barnlösa hela livet. De svårast infertila, med mest påtalad testikelinsufficiens, kan således ha missats. Om den trend vi sett går att generalisera till att också gälla helt barnlösa män borde de löpa allra störst risk att också få prostatacancer, vilket stämmer väl överens med de studier som visat att män med dåliga spermieparametrar har hög prostatacancerrisk. Uppgifter om vilka som dött av prostatacancer innan de haft chansen att bli pappor saknades också, men om man betänker att medelåldern hos de som fått IVF eller ICSI var cirka 37 år respektive drygt 32 år för de som fått barn på naturlig väg, borde effekten av den faktorn vara mycket liten.

Vi hade heller inte tillgång till männens serum-PSA-koncentrationer. Den informationen hade varit värdefull, eftersom man då kunnat uttala sig om huruvida infertila män, tack vare att de står i kontakt med sjukvården, får bättre uppföljning än andra män och därför också oftare diagnostiseras med andra sjukdomar eller inte. Det som starkt talar emot detta är dels att ICSI-männen fått nästan dubbelt så mycket androgenhämmande behandling som kontrollerna, vilket indikerar att de behandlats mot prostatacancer, och dels trendanalysen som visade att graden av infertilitet i sig själv är en riskfaktor för prostatacancer, snarare än behandlingen, eftersom både IVF- och ICSI-papporna genomgick infertilitetsbehandling.

KLINISKA IMPLIKATIONER

Huvudfyndet var att män som måste genomgå assisterad befruktning för att kunna bli fäder har påfallande hög risk för prostatacancer; 60 procent högre för ICSI-män och 30 procent för IVF-män jämfört med kontrollgruppen och att risken var som högst hos yngre män, inte äldre än 55 år och bestod även efter exkludering av dem som fått potentiellt gonadotoxisk behandling på grund av någon typ av cancer före konception.

Bland läkare har det länge varit känt att prostatacancer hos relativt unga patienter är förenat med dålig prognos, detta redan innan man började PSA-testa män. Det är också tämligen välkänt att män med infertilitetsproblem också har risk för andra sjukdomar. Trots detta finns idag inom sjukvården inget screeningprogram eller rutinmässiga undersökningar av män liknande de som kvinnor genomgår till exempel i samband med förskrivning av hormonella kontraceptionsmedel eller vid graviditeter. Eftersom så många som 7–8 procent av alla män har fertilitetsproblem representerar de en relativt stor grupp som kan ha nytta av förebyggande åtgärder. Det är därför viktigt att man vid konsultation av infertila par inte bara begränsar sig till bedömning av spermakvaliteten. Enkla undersökningar såsom ultraljudscanning av testiklarna, mätning av längd och vikt för beräkning av BMI (body mass index), blodtrycksmätning, analys av könshormonnivåer, blodfetter och metabola parametrar kan underlätta identifieringen av män med ökad risk för testikelcancer, testosteronbrist eller metabola och kardiovaskulära sjukdomar. För dessa tillstånd finns bra och beprövade behandlingar.

Man kan med utgångspunkt i de fynd vi beskriver i denna artikel fråga sig om ett PSA-test också bör ingå i rutinundersökningen av infertila män? De patienter som är över 40–45 år gamla och som också har testosteronbrist PSA-testas redan rutinmässigt eftersom det utgör en standardundersökning inför eventuell substitutionsbehandling med testosteron av män i den ålderskategorin. Gällande yngre infertila män eller män utan påvisbar testosteronbrist är det svårare att kategoriskt rekommendera PSA-testning. Det finns klara fördelar med tidig upptäckt av aggressiv prostatacancer, som ofta drabbar yngre individer, men samtidigt bör man också ta den psykiska belastning ett högt PSA-värde kan innebära för en ung individ och riskerna med överdiagnostisering av latenta cancrar i beaktande. Det är därför angeläget att fler studier gällande prostatacancer hos yngre män genomförs innan PSA-testning kan föreslås som klinisk rutin. Man bör också undersöka om män som på grund av en testikeldefekt inte alls har någon spermieproduktion och därmed ingen möjlighet för biologiskt faderskap, också har en ökad risk för prostatacancer.

> ***Att två så vanliga sjukdomar som infertilitet och prostatacancer är förknippade med varandra gör det utomordentligt angeläget att intensifiera forskningen gällande detta samband, det vill säga att våra resultat konfirmeras i en annan studie och att också underliggande orsaker klargörs.***

FRAMTIDA FORSKNINGSBEHOV

Att två så vanliga sjukdomar som infertilitet och prostatacancer är förknippade med varandra gör det utomordentligt angeläget att intensifiera forskningen gällande detta samband, det vill säga att våra resultat konfirmeras i en annan studie och att också underliggande orsaker klargörs. Skulle man få kännedom om de biologiska mekanismer som förbinder dessa tillstånd vore också möjligheterna för bättre framtida förebyggande åtgärder större, såväl mot infertilitet som mot prostatacancer. Ur klinisk synvinkel är det också viktigt att svara på frågan om hur aggressiva prostatatumörer som utvecklas hos män med fertilitetsproblem är och vilka fördelar tidig diagnostik skulle innebära. Vidare bör man hålla i minnet att ICSI som metod endast funnits sedan 1990-talet. För att kunna säga något om prostatacancer hos äldre män som genomgått assisterad befruktning och i synnerhet ICSI, krävs således längre uppföljning än den vi kunde göra i vår studie.

Fotnot: Studien finansierades med medel från Cancerfonden (CAN 2017/392); ALF (F2014/354), Allmänna sjukhusets i Malmö Stiftelse för bekämpande av cancer och Prostatacancerförbundet.

REFERENSER

1. European IVFMCftESoHR, Embryology, Calhaz-Jorge C, de Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod. 2016;31(8):1638-52.

2. Jensen TK, Jacobsen R, Christensen K, Nielsen NC, Bostofte E. Good semen quality and life expectancy: a cohort study of 43,277 men. Am J Epidemiol. 2009;170(5):559-65.

3. Bobjer J, Bogefors K, Isaksson S, Leijonhufvud I, Akesson K, Giwercman YL, et al. High prevalence of hypogonadism and associated impaired metabolic and bone mineral status in subfertile men. Clin Endocrinol (Oxf). 2016;85(2):189-95.

4. Bobjer J, Naumovska M, Giwercman YL, Giwercman A. High prevalence of androgen deficiency and abnormal lipid profile in infertile men with non-obstructive azoospermia. Int J Androl. 2012;35(5):688-94.

5. Wong MC, Goggins WB, Wang HH, Fung FD, Leung C, Wong SY, et al. Global Incidence and Mortality for Prostate Cancer: Analysis of Temporal Patterns and Trends in 36 Countries. Eur Urol. 2016;70(5):862-74.

6. Rebbeck TR, Devesa SS, Chang BL, Bunker CH, Cheng I, Cooney K, et al. Global patterns of prostate cancer incidence, aggressiveness, and mortality in men of african descent. Prostate Cancer. 2013;2013:560857.

7. Byers T, Sedjo RL. Body fatness as a cause of cancer: epidemiologic clues to biologic mechanisms. Endocr Relat Cancer. 2015;22(3):R125-34.

8. Byers T, Sedjo RL. Does intentional weight loss reduce cancer risk? Diabetes Obes Metab. 2011;13(12):1063-72.

9. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

10. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Pineros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. Int J Cancer. 2018.

11. Tan MH, Li J, Xu HE, Melcher K, Yong EL. Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. Acta Pharmacol Sin. 2015;36(1):3-23.

12. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med. 1987;317(15):909-16.

13. Cai C, Balk SP. Intratumoral androgen biosynthesis in prostate cancer pathogenesis and response to therapy. Endocr Relat Cancer. 2011;18(5):R175-82.

14 Ruizeveld de Winter JA, Janssen PJ, Sleddens HM, Verleun-Mooijman MC, Trapman J, Brinkmann AO, et al. Androgen receptor status in localized and locally progressive hormone refractory human prostate cancer. Am J Pathol. 1994;144(4):735-46.

15. Monge A, Jagla M, Lapouge G, Sasorith S, Cruchant M, Wurtz JM, et al. Unfaithfulness and promiscuity of a mutant androgen receptor in a hormone-refractory prostate cancer. Cell Mol Life Sci. 2006;63(4):487-97.

16. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA, Group UKCC. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. J Natl Cancer Inst. 2005;97(16):1204-10.

17. Bentmar Holgersson M, Malm J, Lundberg Giwercman Y. Serum Testosterone Levels in Early Prediction of Prostate Cancer Risk. Eur Urol. 2017;71(6):992-4.

18. Endogenous H, Prostate Cancer Collaborative G, Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. J Natl Cancer Inst. 2008;100(3):170-83.

19. Ribeiro M, Ruff P, Falkson G. Low serum testosterone and a younger age predict for a poor outcome in metastatic prostate cancer. American journal of clinical oncology. 1997;20(6):605-8.

20. Heracek J, Hampl R, Hill M, Starka L, Sachova J, Kuncova J, et al. Tissue and serum levels of principal androgens in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. Steroids. 2007;72(4):375-80.

21. Marks LS, Mostaghel EA, Nelson PS. Prostate tissue androgens: history and current clinical relevance. Urology. 2008;72(2):247-54.

22. Nishiyama T, Ikarashi T, Hashimoto Y, Suzuki K, Takahashi K. Association between the dihydrotestosterone level in the prostate and prostate cancer aggressiveness using the Gleason score. J Urol. 2006;176(4 Pt 1):1387-91.

23. Rosenblatt KA, Wicklund KG, Stanford JL. Sexual factors and the risk of prostate cancer. Am J Epidemiol. 2001;153(12):1152-8.

24. Walsh TJ, Schembri M, Turek PJ, Chan JM, Carroll PR, Smith JF, et al. Increased risk of high-grade prostate cancer among infertile men. Cancer. 2010;116(9):2140-7.

25. Lightfoot N, Conlon M, Kreiger N, Sass-Kortsak A, Purdham J, Darlington G. Medical history, sexual, and maturational factors and prostate cancer risk. Ann Epidemiol. 2004;14(9):655-62.

26. Cox B, Sneyd MJ, Paul C, Skegg DC. Risk factors for prostate cancer: A national case-control study. Int J Cancer. 2006;119(7):1690-4.

27. Negri E, Talamini R, Bosetti C, Montella M, Franceschi S, La Vecchia C. Risk of prostate cancer in men who are childless. Int J Cancer. 2006;118(3):786-7; author reply 8.

28. Giwercman A, Richiardi L, Kaijser M, Ekbom A, Akre O. Reduced risk of prostate cancer in men who are childless as compared to those who have fathered a child: a population based case-control study. Int J Cancer. 2005;115(6):994-7.

29. Jorgensen KT, Pedersen BV, Johansen C, Frisch M. Fatherhood status and prostate cancer risk. Cancer. 2008;112(4):919-23.

30. Eisenberg ML, Park Y, Brinton LA, Hollenbeck AR, Schatzkin A. Fatherhood and incident prostate cancer in a prospective US cohort. Int J Epidemiol. 2011;40(2):480-7.

31. Mao Y, Xu X, Zheng X, Xie L. Reduced risk of prostate cancer in childless men as compared to fathers: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2016;6:19210.

32. Ruhayel Y, Giwercman A, Ulmert D, Rylander L, Bjartell A, Manjer J, et al. Male infertility and prostate cancer risk: a nested case-control study. Cancer Causes Control. 2010;21(10):1635-43.

33. Al-Jebari Y, Elenkov A, Wirestrand E, Schutz I, Giwercman A, Lundberg Giwercman Y. Risk of prostate cancer for men fathering through assisted reproduction: nationwide population based register study. BMJ. 2019;366:l5214.

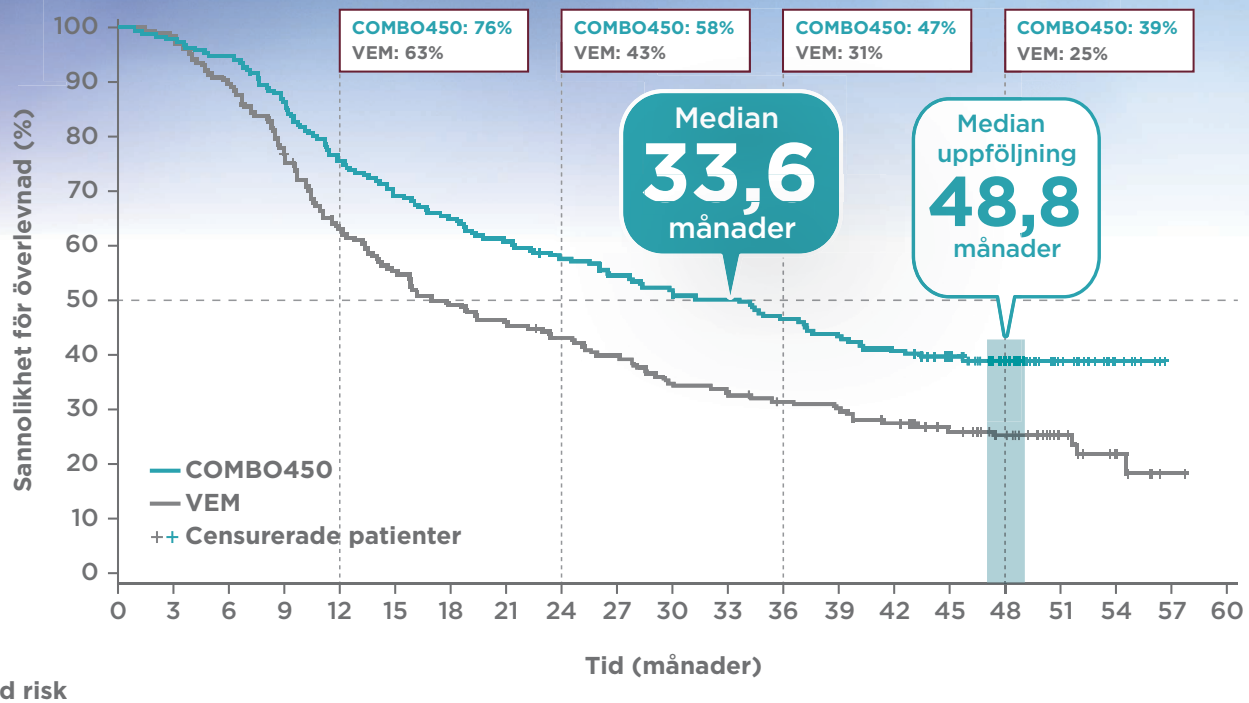
YVONNE LUNDBERG GIWERCMAN, PROFESSOR VID LUNDS UNIVERSITET, INSTITUTIONEN FÖR TRANSLATIONELL MEDICIN, YVONNE.LUNDBERG_GIWERCMAN@MED.LU.SE

ALEKSANDER GIWERCMAN, ÖVERLÄKARE VID SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, MALMÖ OCH PROFESSOR VID LUNDS UNIVERSITET, ALEKSANDER.GIWERCMAN@MED.LU.SE

Ingår i läkemedels-förmånerna

BRAFTOVI® (enkorafenib) + MEKTOVI® (binimetinib) för vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med BRAF V600-mutation.[1]

Uppdaterade överlevnadsdata visar:[2]



Patienter med risk

COMBO450	192	188	182	166	144	132	124	116	109	103	96	95	88	81	76	64	45	24	8	0	0
VEM	191	184	166	140	115	100	89	83	77	71	62	58	54	52	46	38	29	16	7	1	0

COMBO450=enkorafenib 450 mg QD + binimetinib 45 mg BID; VEM=vemurafenib 960 mg BID; OS=overall survival (totalöverlevnad).

- **För båda behandlingsarmarna var median uppföljning av OS 48,8 månader (mo).[2] Median OS var 33,6 månader för COMBO450 (95% CI, 24,4–39,2) och 16,9 månader (95% CI, 14,0–24,5) för VEM[1]**
- **COMBO450 minskade risken för död med 39% (HR=0,61 [95% CI, 0,48–0,79]) i jämförelse med VEM[2]**
- **Den uppdaterade analysen visar att fler patienter som fick COMBO450 levde efter 1, 2, 3 och 4 år.[2]**

Referenser: 1. Produktresumé; **2.** Liszkay et al. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 9512)

Braftovi® (enkorafenib) Rx, F, ATC-kod: L01XE46.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder. **Beredningsform:** Kapslar á 50 mg eller 75 mg. **Verksamma beståndsdelar:** enkorafenib. **Indikation:** enkorafenib i kombination med binimetinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar enkorafenib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Braftovi enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2019-04-23.

Mektovi® (binimetinib) Rx, F, ATC-kod:L01XE41

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder. **Beredningsform:** Tabletter á 15 mg. **Verksamma beståndsdelar**: binimetinib. **Indikation:** binimetinib i kombination med enkorafenib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar binimetinib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Mektovi enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2018-10-30.

Om du vill rapportera en biverkan eller oönskad händelse, kontakta biverkningsenheten på Pierre Fabre Pharma Norden AB. Telefon: 08-625 33 50. Postadress: Karlavägen 108, 115 26 Stockholm, Sweden. vigilancenorden@pierre-fabre.com.

Pierre Fabre Pharma Norden AB

BRAFTOVI® (enkorafenib) + MEKTOVI® (binimetinib)

SE/BRAF/10/19/0004

Reflektioner i coronatider

Under våren 2020 har nyhetsmedierna frossat i alla aspekter av virusinfektioner, från spanska sjukan till coronavirusets molekylärbiologi och från Folkhälsomyndighetens gråa data och vetenskapsmännens begäran om mer pengar för just deras lovande forskning till politikernas utspel med stora insatser för att få vara en stund i rampljuset. De enskilda medborgarna har fått uppleva helt förändrade vardagar och ibland arbetslöshet, ensamhet i storstäder och siffror som talar om hur många som dött per dygn. Några lyckas bli hjältar, andra får dödsångest och ytterligare andra hamstrar toalettpapper och konservburkar. Antalet experter på alla dessa delar – inte minst på smittspridningens olika aspekter – myllrar upp från ingenstans och kräver åtgärder som antingen ska vara mycket mer extrema eller bara hälften så stora som de är idag. För en normalintresserad sociolog eller psykolog måste detta vara som att få säck efter säck med julklappar dag ut och dag in.

Låt mig därför få bidra med några stilla förundringar av mer privatfilosofisk karaktär och utan att belägga det med en enda referens.

TEGNELLEFFEKTEN

Det är väl känt att i krissituationer samlas rädda människor kring ”starka män”, vilket oftast innebär högljudda personer med enkla lösningar. När vi själva inte vet hur de stora problemen ska lösas letar vi efter någon att ty sig till, någon som lovar sina följeslagare en tydlig väg framåt. Auktoriteter frodas i kristider när de demokratiska principerna blir för långsamma och inte känns tillräckligt handlingskraftiga.

I den nuvarande coronakrisen har dock letandet efter den auktoritärt starke fått en något oväntad lösning. Den som stigit fram och givit trygghet genom sitt uppträdande och sina oglamorösa uttalanden är vår statsepidemiolog. Han har fått symbolisera det man kan lita på, men anmärkningsvärt nog att man kan lita på utsagor som inte är varken svarta, vita eller glasklara (och minst av allt enkla), men trots det uppfattas som sanna. Både skjutjärnsjournalister och ledande politiker visar ett exceptionellt förtroende för en person som i vår tidsuppskruvade och slamrande värld talar med små bokstäver – och förtroendet håller i sig över tiden.

Är Anders Tegnell en bild av det svenska, av det genomsnittliga? Genom honom har vi vidtagit något mindre drastiska åtgärder – mindre drakoniska enligt dagens ordval – än vad andra länder gjort. Är detta vår lagom-väg och speglar detta något av vår sammansatta ”folksjäl”?

SKRÄCKEN FÖR PESTEN

Naturligtvis är dagens uppskruvade situation till viss del en effekt av massmedias – medvetna eller omedvetna – massiva fokusering på pandemin. Ur ett folkhälsoperspektiv är ju dödstalen mycket små jämfört med de för hjärtinfarkter, cancer och andra dödliga sjukdomar, men ändå ägnas de all uppmärksamhet (och det mesta andra av nyhetsvärde försvinner i skuggan). En skillnad kan då vara att vi tror oss ha modeller för hur vi ska kunna minska dödstalen för smittsamma sjukdomar och att dessa modeller är lättförståeliga, handfasta och bara kräver insatser under en begränsad tid. Viktnedgång, avstående från viss mat, mindre alkohol och mer motion för att vi ska leva längre kräver mer av oss under resten av livet, medan vi nu på ett mycket synligt sätt kan underkasta oss virusets krav – under några månader – med levnadsregler som kan spela roll. Vi *gör* något!

Jag tror emellertid att det också finns en djupare rädsla för dödliga infektionssjukdomar som är av nästan religiös karaktär – ungefär som det finns en rädsla för vargen, trots att den är nästan utrotad och endast finns i utmarkerna. Men om den kommer loss, vad gör vi då? Artiklar om svininfluensa, SARS, mässling och ebola har ett stort läsvärde och pestens härjningar för 700 år sedan gav oss skräckupplevelser redan på historielektionerna i skolan. Epidemiska, smittsamma sjukdomar har en speciell betydelse för oss.

Är det tanken på en smygande, osynlig fiende till vårt liv som gör oss så rädda? Är det lättare för oss att förstå smittsamhet än det som orsakar maligniteter och neurologiska sjukdomar och att själva förståelsen är det som gör oss mer rädda? Blir man mer rädd om man tror att man kan förhindra något än om sjukdom och död upplevs som mer oundvikliga? Klart är det i vart fall att proportionaliteten mellan orsak och totala verkan lätt vinkas bort i tider med svår oro.

JU MER DESTO BÄTTRE

I början av krisen var det bara Folkhälsomyndigheten som hade tolkningsföreträde, men ju längre krisen fortgått, desto mer har politikerna trätt fram. Kanske är detta naturligt eftersom smittan inte bara ger medicinska konsekvenser utan också påverkar samhällets ekonomiska grundvalar eller kan det förklaras av att politikernas livselixir är i rampljuset? Det mest påtagliga är emellertid hur drastiska inskränkningar nästan helt utan invändningar har accepterats av alla. Plötsligt kan en myndighet bestämma något som den aldrig skulle kunnat få gehör för under vanliga förhållanden – och inte bara med acceptans utan accepteras med entusiasm. Är detta ut utslag för att vi är rädda eller är det ett utslag för att vi beundrar de starka som är handlingskraftiga?

En annan fråga har hittills emellertid förblivit obesvarad: var kommer alla pengarna ifrån? I vanliga fall måste man inom exempelvis sjukvården finna sig i gnetande och besparingar eftersom pengarna inte räcker till, medan det nu finns pengar till det ena miljardpaketet efter det andra till krisande samhällssektorer? Är det ett sedeltryckeri som ökat takten eller är det riktiga pengar – och kan vi inte få en liten rännil från denna källa att vara kvar till sjukvården efter krisen? Varför har inte sjukvårdens välmotiverade önskningar före corona visats samma intresse eller har vi inom sjukvården inte lyckats väcka tillräckligt mycket krismedvetande?

EN FANTASTISK SJUKVÅRD

Vi inom sjukvården har plötsligt fått en hjältegloria av aldrig tidigare lysande art, och till min oförställda glädje är det inte det speciella utan kollektivet som hyllas. Det är nu inte bara intensivvårdsläkarna på 12-timmarspass utan också hemsjukvårdens undersköterskor som lyfts fram och det har snabbt tydliggjorts att alla behövs. Det gråa vardagsarbetet har försetts med en guldkant. Tack!

Ett förhållande som emellertid förundrar mig mycket är hur alla patienter på sjukhus och mottagningar får plats. Visst har mycket elektiv verksamhet dragits ner och visst har nya resurser tillförts, men hur kan de vanligen överfulla intensivvårdsavdelningarna kunnat ta hand om så många andningsinsufficienta patienter extra? Hur har våra överbefolkade akutmottagningar så snabbt ställts om för att ta emot både de gamla patientkategorierna och de nya? Kanske beror detta på att patienternas sökmönster ändrats – kanske inte alla ser sina egna krämpor lika viktiga att söka för längre, eller kanske har vi från sjukvårdens sida blivit bättre på att dirigera patientströmmarna eller har vi lyckats förenkla omhändertagandet. Oavsett orsakerna kanske vi kan dra några slutsatser av detta och förhoppningsvis är det möjligt att ta med några av dessa slutsatser till organisationen av sjukvården efter corona.

En liten gnagande oroskänsla infinner sig emellertid samtidigt som hjälteglorian lyser. Kommer erfarenheterna av det inträffade att finnas kvar eller kommer vi att enbart sträva efter att allt skall bli som vanligt igen? Ännu mer oro kan man känna för att vi skapat en undanträngning av ”vanlig” sjukvård – inte minst inom cancervården – som vi kommer att tvingas beta av under mycket mindre positiva och generösa former längre fram. Kommer det då att avslöjas att vissa patienter utan infektionssymptom farit riktigt illa under krisen? De gamla, de psykiskt svaga, de med kroniska sjukdomar; hur har de haft det medan vi jagat virus? Kommer vi att få en baksmälla av allvarligt negligerade patienter?

Det är också än en gång tydliggjort kroppens övertag över själen. Vi har kunnat sätta oss över nästan varje psykologisk grundregel för kontakten med enskilda patienter under kristiden med hänvisning till att rädda kroppar. Omvårdnaden av det mentala har tydligt trappats ned – inte av ovilja utan av tids- och resursbrist. Även det har vi accepterat trots att det vore mycket fel att göra så under våra vanliga sjukvårdsbetingelser.

GODHET OCH SOLIDARITET

För den som började sin sjukvårdsutbildning på 1960-talet har det varit plågsamt att se hur solidariteten i samhället gradvis monterats ner och under de sista decennierna ersatts av en sjukvårdens kommersialism, driven både av finansvärlden och av de folkvalda politikerna. Nu under coronakrisen ser vi plötsligt att under denna ekonomiska våta filt trots allt finns både godhet och solidaritet. Vi har sett det i hela samhället, och vi har särskilt sett det inom sjukvården. De allra flesta har ställt upp och ansträngt sig mycket mer än vanligt, kommit med positiva initiativ trots att man inte tjänat något själv på det och – inte minst – tänkt inte bara inom det egna snäva sjukvårdsperspektivet utan att man sett sin egen del som en del av en helhet. Vissa beteenden och uttalanden har varit så vackert solidariska och egenonyttiga att man ville jubla.

Inte bara vanliga medborgare har sett bortom det egna utan också politikerna har kunnat samarbeta och hitta gemensamma lösningar. Vi har sluppit det värsta smutskastandet och de värsta rallarsvingarna och har kunnat uppleva att politikerna arbetat på att göra tillvaron bättre för alla medborgare.

Låt denna godhet och solidaritet stanna kvar – annars kommer jag att önska mig någon ny, gräslig kris.

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG
PROFESSOR EMERITUS I KIRURGI

Webbinarium om cancervården under pandemin:

Färre remisser ökar risk för fler

Flera regioner menar att det finns risk för en ökning av allvarligt sjuka patienter på grund av färre remisser och stoppad bröstcancerscreening. Men cancervården har också till stor del kunnat fortsätta som vanligt och goda krafter har mobiliserats hos både sjukvården och patienterna. Onkologi i Sverige sammanfattar här synpunkter och erfarenheter från samtliga regioner.

allvarligt sjuka cancerpatienter

Regionala Cancercentrum i samverkan, RCC, anordnade den 7 maj 2020 ett webbinarium med anledning av covid-19. Temat var avvikelser från behandlingsrekommendationer i våra nationella vårdprogram under pandemin. Medverkade i webbinariet gjorde sex ordförande för de nationella vårdprogrammen.

Bo Alm, samordnare inom kommunikationsområdet för RCC, inledde webbinariet med att understryka att cancervården är en av de prioriterade verksamheter som ska fortsätta i så stor utsträckning som möjligt även under pandemin.

– Det kan krävas i vissa lägen att vården anpassas, vid smittrisk för patienten eller ett pressat sjukvårdsläge. Då kan det behövas avsteg från behandlingsrutinerna för den enskilda patienten. Ska vi göra avsteg måste de vara noga avvägda med hjälp av vårdprogramgrupperna.

Varje ordförande ombads att ge en bild av det nuvarande läget för cancervården i sina respektive regioner.

– En samstämmig farhåga från Norra regionens olika delar är att vi ser ett minskat remissinflöde. Vi befarar en kommande puckel med patienter som ska utredas och patienter med mer avancerad sjukdom framöver, säger Mikael Johansson, onkolog vid Norrlands universitetssjukhus, ordförande i vårdprogrammet för lungcancer och knuten till RCC Norr.

Mikael Johansson tillade att Norra regionen just nu upplever sig hinna med i patientarbetet och att vården fortgår som planerat.

Martin Höglund, hematolog på Akademiska sjukhuset, ordförande i programmet för akut myeloisk leukemi och knuten till RCC Uppsala-Örebro, menade att deras situation är likartad och delade bekymren för ett klart minskat inflöde av patienter. RCC Sydöst representerades av Bärbel Jung, kolorektalkirurg och verksamhetschef på Universitetssjukhuset i Linköping, ordförande för vårdprogrammet för tjock- och ändtarmscancer. Hon berättade att regionen tack vare ansträngningar ligger bra till i cancervården.

Professor Jonas Bergh, överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset, ordförande för programmet kring bröstcancer och knuten till RCC Stockholm-Gotland, sade sig vilja börja screena patienter så snart som möjligt:

– Vi vill starta screeningverksamheten men har ännu inget klart beslut från regionledningen. Vi är djupt oroade att det kan bli en ohållbar situation i höst där vi ser fler patienter med klinisk cancer som är mer avancerad. Det finns strategier för att minska smittspridning och att uppge smittan som skäl är inte gångbart.

I början av maj 2020 hade 11 regioner stoppat mammografi, 6 hade dragit ner och 12 screenade som vanligt.

I västra regionen tyckte Gunnar Eckerdal att problemen med god vilja gått att lösa dag för dag.

– Patienter och anhöriga har gjort bra och kloka saker, till exempel undvikit att komma i onödan. Hösten är vi väldigt oroliga för, säger Gunnar Eckerdal som är smärtläkare på onkologkliniken vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, ordförande för vårdprogrammet cancerrehabilitering och knuten till RCC Väst.

– De sydligaste regionerna har inte varit så hårt drabbade ännu och det mesta rullar som vanligt, berättar Sara Kinhult, onkolog på Skånes universitetssjukhus, ordförande för programmet vid hjärntumörer och knuten till RCC Syd.

– Även om man säger att vi ska vara prioriterade kan det vara annorlunda i praktiken, vi har fått kämpa för det. Det har pratats mycket om att dra ner på cancerkirurgi men det har inte genomförts i praktiken, säger hon.

AVVÄGNINGAR KRING AVVIKELSER

Jonas Bergh menade att man inte dragit bort behandlingar men noga avvägt värdet för patienten.

– Jag känner inte till att patienter vi velat behandla inte har kunnat bli behandlade, säger han.

Sara Kinhult påminde om att strålbehandling i sig inte är en risk vid covid-19 men innebär långa behandlingar med många besök på sjukhus som är en risk i sig.

"Vi vill starta screeningverksamheten men har ännu inget klart beslut från regionledningen. Vi är djupt oroade att det kan bli en ohållbar situation i höst där vi ser fler patienter med mer avancerad cancer", sade professor Jonas Bergh när cancervården under pandemin diskuterades. Foto: Jan Torbjörnsson

– Våra patienter har allvarliga tumörer och behöver behandling. Det vi kan göra är att överväga kortare strålbehandling och byte till cytostatika som kräver färre sjukhusbesök. Detta kan användas även i vanliga fall men har inte så stort vetenskapligt underlag, uppger Sara Kinhult.

En webbinariedeltagare frågade hur man gör med behandling om en patient är positiv för covid-19. Martin Höglund svarade:

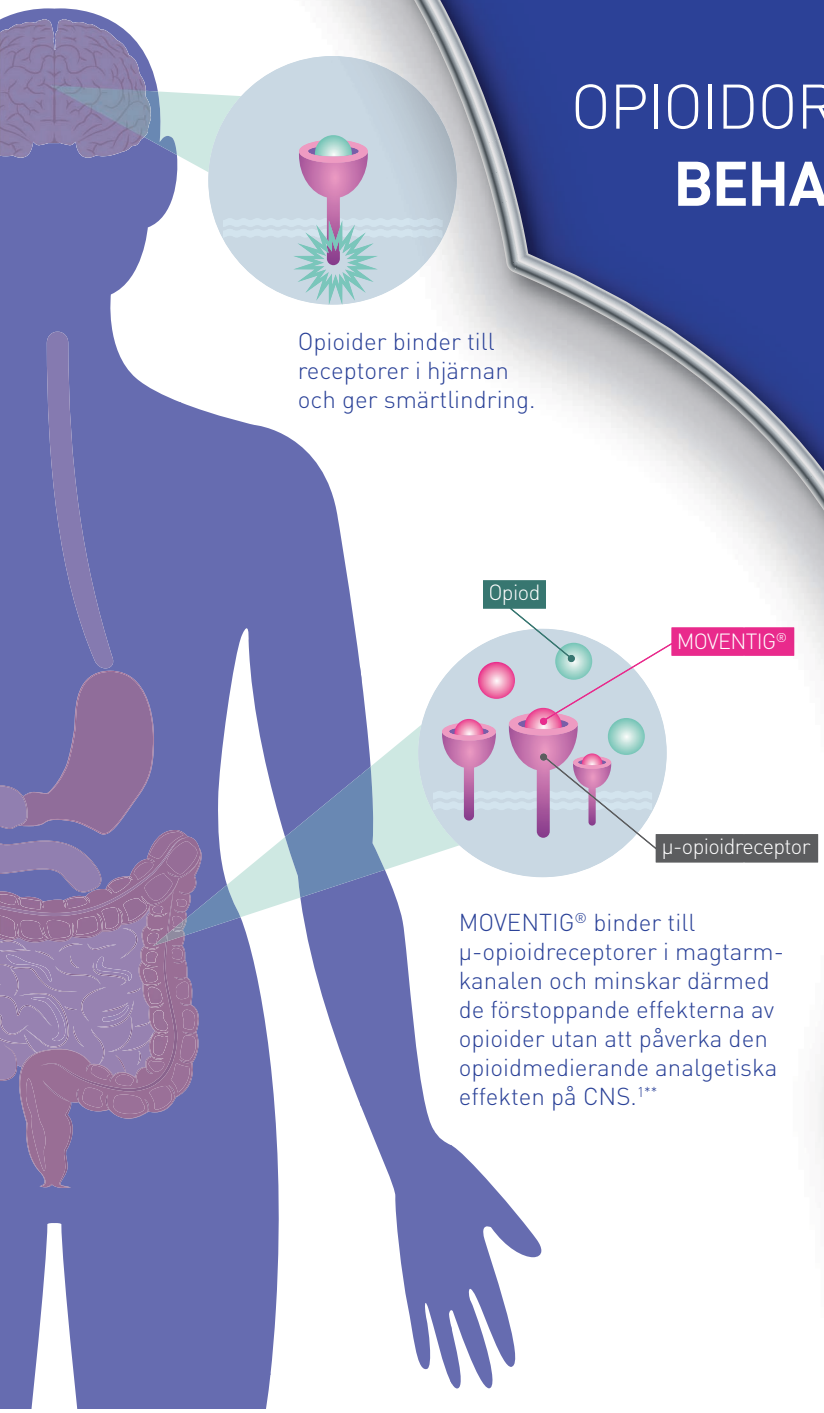
– Det är svårt att skriva i ett vårdprogram hur man bör göra, det måste vara en individuell bedömning. Är patienten svårt sjuk måste man behandla. Ser man däremot en smygande debut av leukemin men de är friska för övrigt, kan det klokaste vara att avvakta något. När det gäller behandling i senare fas kan man anpassa efter att ge mindre påverkan på immunförsvaret. Alla som läggs in eller får kraftigare cytostatika testas, men vi testar inte systematiskt, berättar han.

moventig®
naloxegol

OPIOIDORSAKAD FÖRSTOPPNING?
BEHANDLA DÄR DEN UPPSTÅR

MOVENTIG® (naloxegol)

- Perifert verkande μ–receptor antagonist[1]
- En tablett dagligen under opioidbehandling[1]
- Används med opioider oavsett dos[1*]



En tablett dagligen

REFERENS:

1. MOVENTIG, Summary of Product Characteristics, September 2019.

***Minst 30 morfinekvivalenter (meu) opioider per dag.**
****Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet angående patienter med skador på blod-hjärn-barriären.**

KYOWA KIRIN

Kyowa Kirin AB | Torshamnsgatan 39
SE-164 40 Kista | Sweden | +46 8 50 90 74 10
productse@kyowakirin.com | www.kyowa-kirin.com

MOVENTIG® (naloxegol) 12,5 mg och 25 mg filmdragerade tabletter, Rx, (F). Naloxegol fungerar som en perifert verkande my-opioidreceptorantagonist i magtarmkanalen och minskar därmed de förstoppande effekterna av opioider utan att påverka den opioidmedierade analgetiska effekten på centrala nervsystemet. Rekommenderad dos av Moventig är 25 mg en gång dagligen (12,5 mg för specialpopulationer). För patienter som inte kan svälja tabletten hel kan Moventigtabletten krossas till ett pulver och blandas i vatten. Blandningen kan också administreras genom en nasogastrisk sond.

Indikation: Behandling av opioidorsakad förstoppning (OIC, opioid-induced constipation) hos vuxna patienter med otillräckligt behandlingssvar på laxermedel. För definition på "otillräckligt behandlingssvar på laxermedel", se nedan.# För information om kontraindikation, försiktighet, biverkningar, pris och doseringar, se www.fass.se. **Moventig har subvention med begränsning:** Subventioneras endast för patienter med opioidorsakad förstoppning med otillräckligt behandlingssvar på laxermedel. www.tlv.se.

För att kategoriseras som otillräckligt behandlingssvar på laxermedel måste patienten under de senaste två veckorna haft OIC-symtom av minst måttlig allvarlighetsgrad samt behandlats med laxermedel av minst en laxermedelsklass under minst fyra dagar. SPC 09/2019.

KKI/SE/MOV/0006 10/2019

”Våra patienter har allvarliga tumörer och behöver behandling. Det vi kan göra är att överväga kortare strålbehandling och byte till cytostatika som kräver färre sjukhusbesök”, förklarade Sara Kinhult, överläkare vid Skånes universitetssjukhus, under webbinariet.
Foto: Lina Haskel

Jonas Bergh undrade om de andra testar alla sina patienter inför varje behandlingstillfälle med kemoterapi. Sara Kinhult svarade att de testar alla som läggs in. Inga patienter testades i öppenvård men det hade hon gärna sett att det gjordes.

Mikael Johansson har gjort en del anpassningar i vården för lungcancerpatienter. De vanliga rekommendationerna fungerar fortfarande för det mesta:

– Vi har gjort mindre enkla ingrepp i våra normala rutiner. Bronkoskopi gör vi med viss restriktivitet och använder oss av andra diagnostiska metoder istället. Vi testar alla patienter som ska genomgå bronkoskopi för covid-19. Kirurgin har fortgått som planerat, strålbehandling fortgår även om det finns en oro med thorakal strålning. Lungcancer är en allvarlig sjukdom och att inte behandla om det finns en kurativ intention är inte ett klokt beslut, menar han.

Panelen underströk att cancerrehabilitering har samma prioritering som förut och är precis lika viktigt som vanligt. Förändringar ska ske på individnivå.

– Finns det risker med att komma till gruppträning ska den ersättas med annan träning och råd på telefon, träningen är ju fortfarande lika viktig. Det kan vara frestande att flytta över personal från rehabilitering till annan verksamhet, men stöd via telefon tar lång tid och patienterna har många relevanta frågor kring covid-19, uppger Gunnar Eckerdal.

Bo Alm frågade panelen om de ansåg att rehabiliteringen har fått stryka på foten. Gunnar Eckerdal svarade att det inte var hans bild av läget på Sahlgrenska:

– Kreativiteten hos medarbetare och patienter har varit fantastisk med utegympagrupper som ett exempel.

Sara Kinhult menade att de behövt kämpa för möjligheterna till rehab.

– Vi måste strida för varje enskild patient och det kostar energi för våra kontaktsjuksköterskor att hitta lösningar, säger hon.

POSITIVA BIEFFEKTER AV PANDEMIN

Mikael Johansson har sett goda lokala exempel vid covid-19, vilket lett till att man nu löser problem på ett nytt sätt.

– En del kan vi ta med oss in i framtiden som att man nu inser att patienter inte behöver flyga 600 kilometer utan man kan genomföra patientbesök via videosamtal, berättar han.

Mikael Johansson berättar vidare att han just nu ser en enorm kraft att lösa problem, det har byggts flera nya sjukhus exempelvis.

– Vi kanske ska försöka hålla kvar vid det i framtiden. En del genvägar förbi new public management kanske vi ska behålla i framtiden, funderar han.

Jonas Bergh håller med och exemplifierar den nya snabbrörligheten med hur tillgången på skyddsmaterial säkerställdes på Karolinska med en upphandling direkt från sjukhuset.

– Vi kan lära någonting av detta och fundera över vad som kanske är överflödigt i nuvarande system, tycker Jonas Bergh.

Även Martin Höglund hade positiva bieffekter att berätta om:

– Vi ser att väntetider för ansökningar kring studier relaterade till covid-19 radikalt har minskats.

En webbinariedeltagare frågade hur det kommer att gå i höst eftersom personalen redan är så hårt pressad.

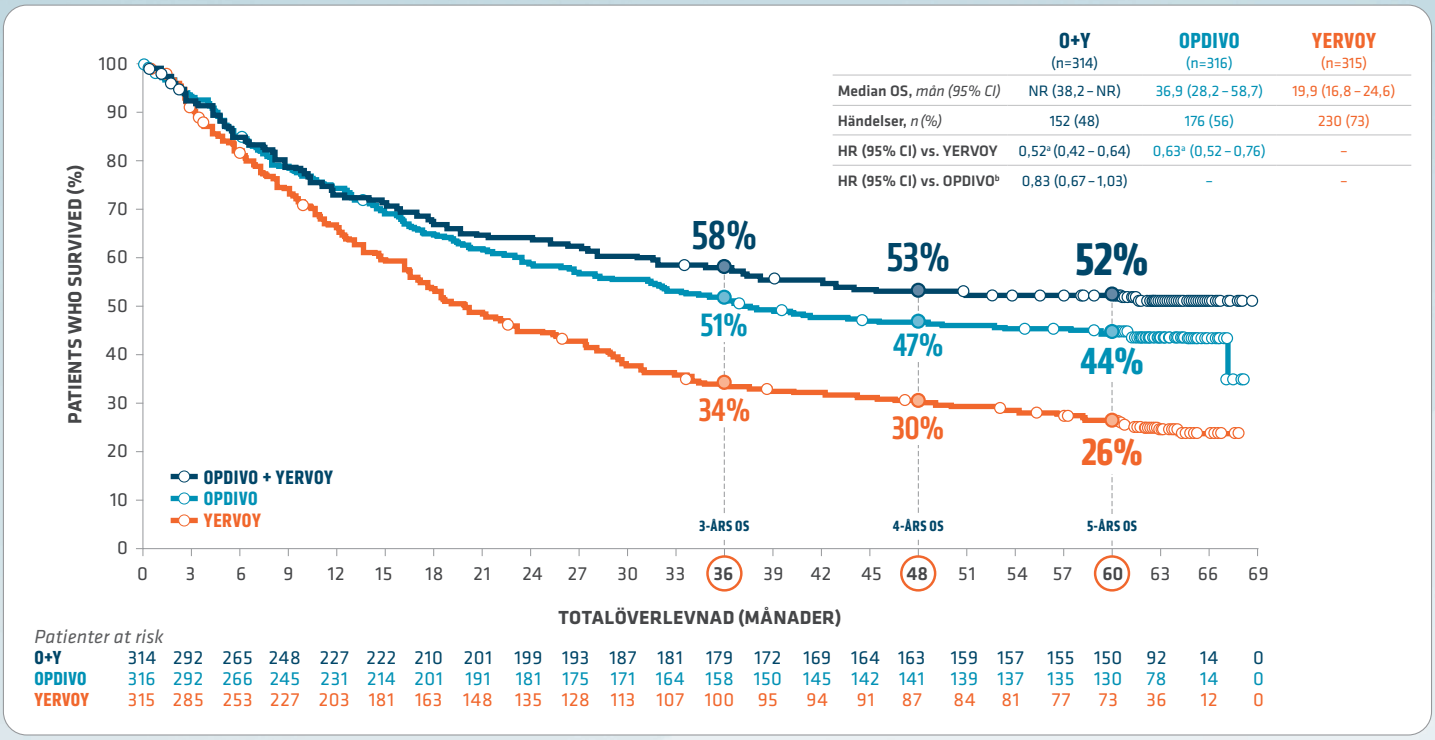
Bärbel Jung menade att en förutsättning för att det ska gå bra är att personalen får semester:

– Vi har haft mycket diskussioner på sjukhuset och vi tror att även IVA-personal kan få ledigt. Fyra veckor ska alla få, det är nödvändigt för att vi ska orka till hösten.

KATARINA FORNANDER
MEDICINSK SKRIBENT

5-ÅRS DATA

DRYGT HÄLFTEN AV PATIENTERNA SOM FÅTT KOMBINATIONSBEHANDLING VID AVANCERAT MELANOM LEVER EFTER 5 ÅR[1]



	O+Y (n=314)	OPDIVO (n=316)	YERVOY (n=315)
Median OS, *mån (95% CI)*	NR (38,2 – NR)	36,9 (28,2 – 58,7)	19,9 (16,8 – 24,6)
Händelser, *n (%)*	152 (48)	176 (56)	230 (73)
HR (95% CI) vs. YERVOY	0,52[a] (0,42 – 0,64)	0,63[a] (0,52 – 0,76)	–
HR (95% CI) vs. OPDIVO[b]	0,83 (0,67 – 1,03)	–	–

Patienter at risk

O+Y	314	292	265	248	227	222	210	201	199	193	187	181	179	172	169	164	163	159	157	155	150	92	14	0
OPDIVO	316	292	266	245	231	214	201	191	181	175	171	164	158	150	145	142	141	139	137	135	130	78	14	0
YERVOY	315	285	253	227	203	181	163	148	135	128	113	107	100	95	94	91	87	84	81	77	73	36	12	0

OPDIVO (nivolumab) i kombination med YERVOY (ipilimumab) är därmed den enda behandling vid avancerat melanom för vilken totalöverlevnaden i median är >60 månader[1]

NR = Not Reached. Database lock July 2, 2019; minimum follow-up of 60 months for all patients.

a) P < 0,001.
b) Descriptive analysis.

1 Larkin J, ChiarionSileni V, Gonzalez R, *et al.* Five year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med; Advance online publication 28 September 2019. DOI: 10.1056/NEJMa1910836.

YERVOY® (ipilimumab) 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC11. **Indikation:** Yervoy för behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre. Yervoy i kombination med Opdivo för behandling av vuxna med avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom. Jämfört med Opdivo monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad (PFS) och totalöverlevnad (OS) med kombinationen Opdivo och Yervoy endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1. Yervoy i kombination med Opdivo som första linjens behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos **Varningar och försiktighet:** Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Yervoy är associerat med inflammatoriska biverkningar till följd av förhöjd eller alltför hög immunaktivitet (immunrelaterade biverkningar). Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Yervoy eller kombinationen av Yervoy och Opdivo göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 20 Jan 2020. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC17. **Indikationer:** Opdivo är indicerat för behandling av vuxna med:

- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom som monoterapi eller i kombination med Yervoy®. Jämfört med Opdivo monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad med kombinationen Opdivo och Yervoy endast visats hos patienter med lågt tumörutryck av PD-L1
- totalt resekterat melanom, som involverat lymfkörtlar eller som har metastaserat (adjuvant behandling)
- lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi
- avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos i första linjen i kombination med Yervoy
- avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling
- recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation och behandling med brentuximabvedotin
- återkommande eller metastaserande skivepitelial huvud- och halscancer som progredierat under eller efter platinumbaserad behandling
- lokalt avancerad icke-resektabel eller metastaserande urotelcellscancer hos vuxna vid otillräcklig effekt av tidigare platinumbaserad behandling.

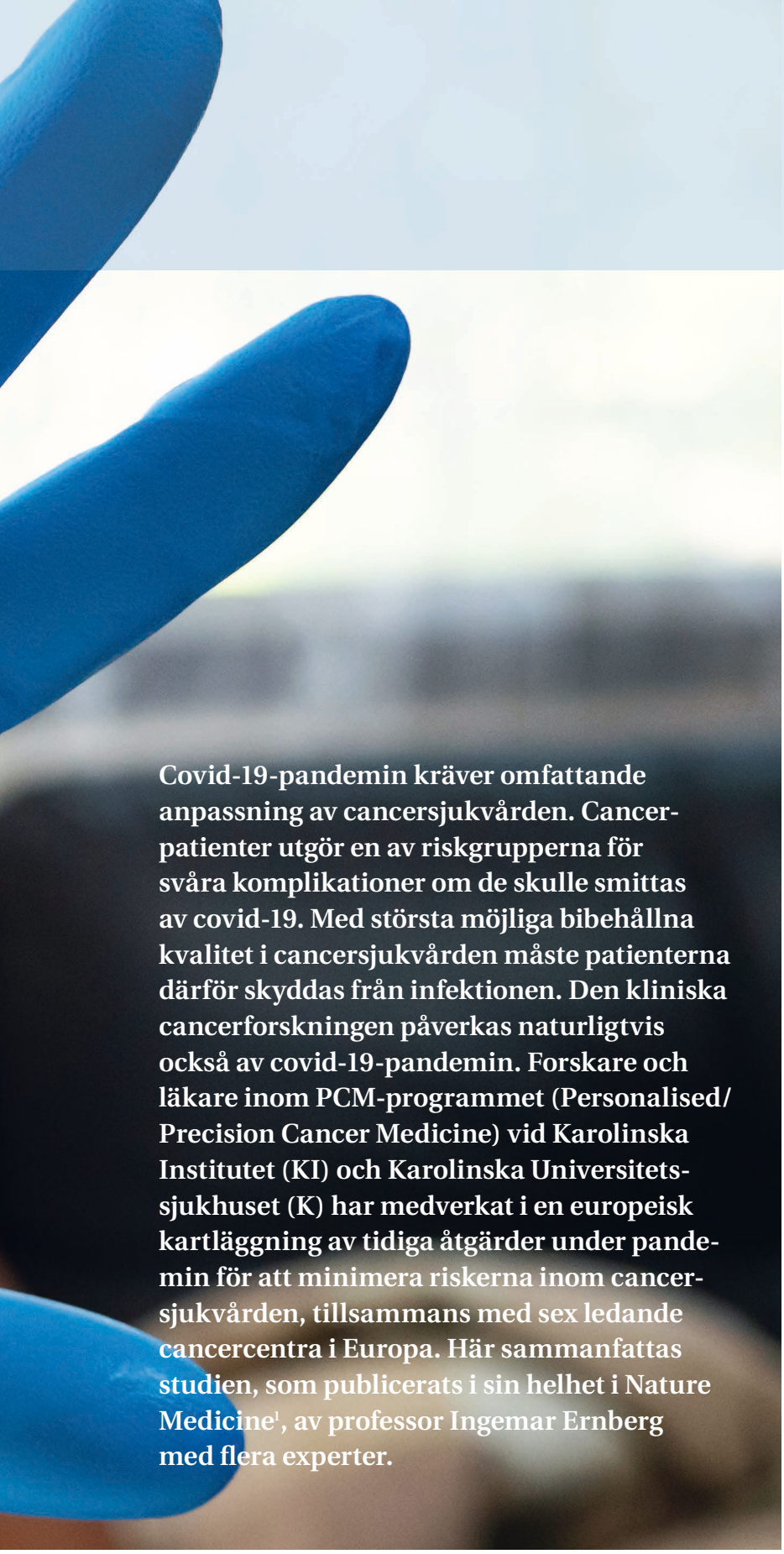
Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Opdivo är associerat med immunrelaterade biverkningar. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Opdivo eller kombinationen av Opdivo och Yervoy göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. *Melanom:* Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Opdivo. *Icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp och skivepitelial huvud- och halscancer:* Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Opdivo. *Klassiskt Hodgkins lymfom:* Det finns en ökad risk för akut graftversushost disease (GVHD) vid användning av Opdivo före och efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation. Nyttan med behandlingen respektive stamcellstransplantationen måste övervägas från fall till fall. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml, 10 ml eller 24 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 23 apr 2020. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol Myers Squibb™

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

Ett europeiskt perspektiv:

Hur ska cancersjukvården



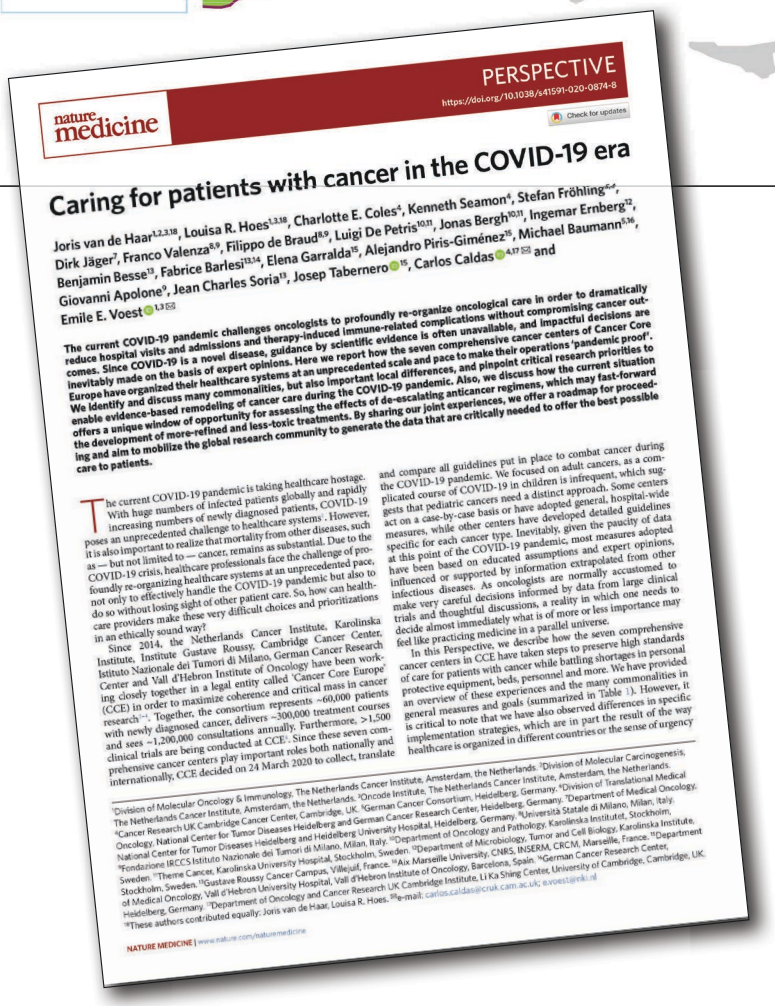
Cancer Core Europe

Covid-19-pandemin kräver omfattande anpassning av cancersjukvården. Cancerpatienter utgör en av riskgrupperna för svåra komplikationer om de skulle smittas av covid-19. Med största möjliga bibehållna kvalitet i cancersjukvården måste patienterna därför skyddas från infektionen. Den kliniska cancerforskningen påverkas naturligtvis också av covid-19-pandemin. Forskare och läkare inom PCM-programmet (Personalised/Precision Cancer Medicine) vid Karolinska Institutet (KI) och Karolinska Universitetssjukhuset (K) har medverkat i en europeisk kartläggning av tidiga åtgärder under pandemin för att minimera riskerna inom cancersjukvården, tillsammans med sex ledande cancercentra i Europa. Här sammanfattas studien, som publicerats i sin helhet i Nature Medicine[1], av professor Ingemar Ernberg med flera experter.

anpassas till pandemin?

BAKGRUND: CANCER CORE EUROPE OCH AKTUELL KARTLÄGGNING

Karolinska Institutet är ett av sju centra i Europa som bildade konsortiet Cancer Core Europe (CCE, https://www.cancercoreeurope.eu/) 2015, formaliserat som en egen legal struktur 2017[2]. Medverkande centra är Vai d´Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona, Gustave Roussy (GR), Paris, Netherlands Cancer Institute (NKI), Amsterdam, Deutsche Krebforschungs Zentrum (DKFZ), Heidelberg, Cambridge Cancer Centre (CCC) och Istituto Nazionale dei Tumori (INT) i Milano. I denna kartläggning av åtgärder och consensus kring den bästa vården med hänsyn till de risker och prioriteringar som pandemin kräver medverkade dessa CCE-centra från de svårast drabbade områdena i Europa, Milano, Barcelona, Paris och Cambridge, med de än så länge mindre drabbade i Tyskland, Holland och Sverige. Cancer Core Europe representerar omfattande klinisk verksamhet och translationell cancerforskning på europeisk bas med tillsammans 1,2 miljoner patientbesök/år, cirka 60 000 nya can-



nature medicine

PERSPECTIVE

https://doi.org/10.1038/s41591-020-0874-8

Check for updates

Caring for patients with cancer in the COVID-19 era

Joris van de Haar[1,2,3,18], Louisa R. Hoes[1,3,18], Charlotte E. Coles[4], Kenneth Seamon[4], Stefan Fröhling[5,6], Dirk Jäger[7], Franco Valenza[8,9], Filippo de Braud[8,9], Luigi De Petris[10,11], Jonas Bergh[10,11], Ingemar Ernberg[12], Benjamin Besse[13], Fabrice Barlesi[13,14], Elena Garralda[15], Alejandro Piris-Giménez[15], Michael Baumann[5,16], Giovanni Apolone[9], Jean Charles Soria[13], Josep Tabernero[15], Carlos Caldas[4,17] and Emile E. Voest[1,3]

The current COVID-19 pandemic challenges oncologists to profoundly re-organize oncological care in order to dramatically reduce hospital visits and admissions and therapy-induced immune-related complications without compromising cancer outcomes. Since COVID-19 is a novel disease, guidance by scientific evidence is often unavailable, and impactful decisions are inevitably made on the basis of expert opinions. Here we report how the seven comprehensive cancer centers of Cancer Core Europe have organized their healthcare systems at an unprecedented scale and pace to make their operations 'pandemic proof'. We identify and discuss many commonalities, but also important local differences, and pinpoint critical research priorities to enable evidence-based remodeling of cancer care during the COVID-19 pandemic. Also, we discuss how the current situation offers a unique window of opportunity for assessing the effects of de-escalating anticancer regimens, which may fast-forward the development of more-refined and less-toxic treatments. By sharing our joint experiences, we offer a roadmap for proceeding and aim to mobilize the global research community to generate the data that are critically needed to offer the best possible care to patients.

The current COVID-19 pandemic is taking healthcare hostage. With huge numbers of infected patients globally and rapidly increasing numbers of newly diagnosed patients, COVID-19 poses an unprecedented challenge to healthcare systems[1]. However, it is also important to realize that mortality from other diseases, such as — but not limited to — cancer, remains as substantial. Due to the COVID-19 crisis, healthcare professionals face the challenge of profoundly re-organizing healthcare systems at an unprecedented pace, not only to effectively handle the COVID-19 pandemic but also to do so without losing sight of other patient care. So, how can healthcare providers make these very difficult choices and prioritizations in an ethically sound way?

Since 2014, the Netherlands Cancer Institute, Karolinska Institute, Institute Gustave Roussy, Cambridge Cancer Center, Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, German Cancer Research Center and Vall d'Hebron Institute of Oncology have been working closely together in a legal entity called 'Cancer Core Europe' (CCE) in order to maximize coherence and critical mass in cancer research[2–4]. Together, the consortium represents ~60,000 patients with newly diagnosed cancer, delivers ~300,000 treatment courses and sees ~1,200,000 consultations annually. Furthermore, >1,500 clinical trials are being conducted at CCE[5]. Since these seven comprehensive cancer centers play important roles both nationally and internationally, CCE decided on 24 March 2020 to collect, translate and compare all guidelines put in place to combat cancer during the COVID-19 pandemic. We focused on adult cancers, as a complicated course of COVID-19 in children is infrequent, which suggests that pediatric cancers need a distinct approach. Some centers act on a case-by-case basis or have adopted general, hospital-wide measures, while other centers have developed detailed guidelines specific for each cancer type. Inevitably, given the paucity of data at this point of the COVID-19 pandemic, most measures adopted have been based on educated assumptions and expert opinions, influenced or supported by information extrapolated from other infectious diseases. As oncologists are normally accustomed to make very careful decisions informed by data from large clinical trials and thoughtful discussions, a reality in which one needs to decide almost immediately what is of more or less importance may feel like practicing medicine in a parallel universe.

In this Perspective, we describe how the seven comprehensive cancer centers in CCE have taken steps to preserve high standards of care for patients with cancer while battling shortages in personal protective equipment, beds, personnel and more. We have provided an overview of these experiences and the many commonalities in general measures and goals (summarized in Table 1). However, it is critical to note that we have also observed differences in specific implementation strategies, which are in part the result of the way healthcare is organized in different countries or the sense of urgency

[1]Division of Molecular Oncology & Immunology, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, the Netherlands. [2]Oncode Institute, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, the Netherlands. [3]The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, the Netherlands. [4]German Cancer Consortium, Heidelberg, Germany. [5]Division of Translational Medical Oncology, National Center for Tumor Diseases Heidelberg and German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany. [6]Department of Medical Oncology, National Center for Tumor Diseases Heidelberg and Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany. [7]Universitä Statale di Milano, Milan, Italy. [8]Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, Milan, Italy. [9]Department of Oncology and Pathology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. [10]Theme Cancer, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden. [11]Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden. [12]Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France. [13]Aix Marseille University, CNRS, INSERM, CRCM, Marseille, France. [14]Department of Medical Oncology, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona, Spain. [15]German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany. [16]Department of Oncology and Cancer Research UK Cambridge Institute, Li Ka Shing Center, University of Cambridge, Cambridge, UK. [17]Department of Oncology and Cancer Research UK Cambridge Institute, Li Ka Shing Center, University of Cambridge, Cambridge, UK. [18]These authors contributed equally: Joris van de Haar, Louisa R. Hoes. ✉e-mail: carlos.caldas@cruk.cam.ac.uk; e.voest@nki.nl

cerpatienter årligen och 300 000 behandlingar per år. CCE driver tillsammans 1 500 kliniska prövningar.

CCE beslöt sig den 24 mars 2020 för att samla in och jämföra alla rekommendationer för cancerbehandling under pandemin, som dess olika centra använder eller själva utformat. Avsikten har varit att snabbt förmedla erfarenheterna från de första månaderna av pandemin och att ge allmänna råd och riktlinjer till andra cancerkliniker. Vi befinner oss i en tidigare väsentligen okänd medicinsk och etisk verklighet som innebär att den medicinska personalen tvingas uppbåda hela sin know-how och erfarenhet för att fatta viktiga kliniska beslut. Man beslöt sig för att koncentrera sig på cancer hos vuxna. Tillgängliga data är begränsade så rekommendationerna är i huvudsak resultatet av professionella

överväganden parat med extrapolationer från hur man hanterar cancerbehandling vid andra svårare infektionssjukdomar, såsom influensa. Man har också varit helt medveten om att läget inte är stabilt och att riktlinjer snabbt kan ändras och anpassas till nya data eller erfarenheter. Resultatet publicerades som ett Perspective i Nature Medicine under april[1] och är författat av företrädare för dessa sju centra.

Pandemin påverkar en hel rad viktiga funktioner inom cancersjukvården: den kliniska verksamheten, behoven av och kraven på kvalificerad personal, patienternas psykosociala omhändertagande, servicefunktioner, forskningsverksamhet, samt samarbeten för att dela ansvaret för cancersjukvården. Här sammanfattar vi mycket kort några av de erfarenheter som gjorts och de råd som ges. För utförligare diskussion av slutsatserna hänvisas till originalpublikationen.

Medverkande cancercentra har ställts inför stora utmaningar under pandemin, dock med stora skillnader. Vid institutioner med enbart cancersjukvård (DKFZ, GR, INT och NKI) har policyn varit att eftersträva en covid-19-fri verksamhet, för att säkerställa att tillräcklig klinisk kapacitet och intensivvårdskapacitet kunnat avsättas för den mest nödvändiga cancerkirurgin och för omhändertagande av biverkningar under systemisk behandling. Allmänsjukhus i samma region har kunnat överföra cancerpatienter till dessa centra så att de i sin tur kunnat fokusera på att behandla patienter med covid-19, och andra diagnoser som kräver omedelbar vård. I Sverige finns inga helt specialiserade cancercentra, så liksom övriga centra i studien som är lokaliserade till större universitetssjukhus (CCC, VHIO och Karolinska) så måste våra sjukhus med onkologisk verksamhet också ta hand om patienter utan cancer inklusive de med misstänkt covid-19. Vid Karolinska Universitetssjukhuset har avdelningar för cancersjukvård omprioriterats för att disponeras för covid-sjuka utan cancer.

COVID-19-RELATERADE RISKER FÖR PATIENTER MED CANCER

Uppskattning av ökad risk vid cancerbehandling under pandemin beror på: 1) en patients risk för covid-19 under pågående cancerterapi och 2) en patients ökade risk för allvarliga komplikationer eller död, om den skulle bli smittad. För närvarande gör osäkerheten om den verkliga förekomsten av covid-19 (symptomatiska fall plus asymptomatiska fall) det omöjligt att exakt beräkna en patients risk för covid-19 inom en viss tidsram (till exempel behandlingens längd). Att bestämma förekomsten av covid-19 genom storskalig serologisk screening bör därför prioriteras.

Även om cancerbehandling i sig inte ökar risken för covid-19-smitta, är det möjligt att i synnerhet cytostatika som inducerar neutropeni och lymfopeni och riktade terapier som stör immunförsvaret (till exempel tyrosinkinasinhibitorer) och immuncheckpoint-hämmare kan förvärra covid-19-infektionens förlopp.

CANCERVÅRDENS KAPACITET

Covid-19-pandemin är minst sagt en stresstest av kapaciteten för olika behandlings- och stödfunktioner, inklusive strålbehandling, medicinsk onkologi, bildfunktion och kirurgiska åtgärder. Intensivvårdskapaciteten är den mest belastade under pandemin. Covid-19-infekterade patienter som kräver intensivvård ökar belastningen på intensivvården, och minskar tillgängligheten för icke-covid-19-patienter. Därmed minskar kapaciteten för valfria och akuta operationer. En bråkdel av patienterna som genomgår större operationer eller systemisk behandling för cancer kräver intensivvårdsstöd. Detta kräver dock ställningstagande till alternativa behandlingar som strålning och/eller systembehandlingar för cancer.

Enighet rådde i att rekommendera att högsta prioritet måste ges till neoadjuvanta terapier och kurativa operationer, när operationskapaciteten och/eller intensivvården är begränsande. Alternativt kan neoadjuvanta systembehandlingar initieras eller förlängas för att senarelägga kirurgiska ingrepp eller så kan icke-kirurgiska ingrepp övervägas. Elektiva operationer kan naturligtvis senareläggas, när det är väl motiverat på vetenskapliga grund[3].

DEN KLINISKA VERKSAMHETEN

Generellt har behandlingsregimer inom rutinsjukvården anpassats: 1) för att minimera antalet sjukhusbesök och sjukhusinläggningar och 2) för att förhindra komplikationer av covid-19-infektion som resultat av cancerbehandling.

Exempel på verksamheter som beaktats och eventuellt förändrats för att klara fortsatt god cancervård under pandemin:

- Anpassning av den kliniska verksamheten för att om möjligt hålla centrum smittfria, justering av behandlingsregimer och anpassning av protokoll av säkerhetsskäl

- Hög ambition för kommunikation och psykosocialt stöd till patienterna

- Se till att kvalificerad personal i största möjliga mån kan arbeta, genom tillgänglig och snabb covid-19-testning

- Beakta möjligheterna till alternativa behandlingar såsom strålbehandling och/eller systembehandling, senareläggning av elektiv kirurgi och påskyndande av behandlingar när möjlighet och kapacitet finns

- Utökat regionalt och nationellt samarbete för att jämna ut belastningen på cancervården

Högsta prioritet är att säkerställa att patienterna inte utsätts för covid-19. För CCE-centra betyder detta att personliga konsultationer som vanligen sker ansikte mot ansikte, när det är möjligt, i stället äger rum via internet eller med telefonsamtal. Man tillåter inte att anhöriga och nära och kära får följa med

när en patient läggs in på sjukhuset, ska få infusioner eller strålbehandling, eftersom synbarligen friska anhöriga kan vara (omedvetet) covid-19-positiva. Patienter med misstänkta covid-19-symtom (men som inte kräver omedelbar bedömning) avbokas för fysiska vårdmöten och uppmanas att följa nationell vägledning om isolering och/eller karantän. Vid början av april 2020 bedömdes det totala antalet patienter under behandling för cancer ha minskat vid de flesta CCE-centra med 20–30 procent jämfört med normal tillströmning.

I görligaste mån byter man intravenösa behandlingar mot orala eller subkutana regimer (till exempel hormonella eller målinriktade terapier) för att minska risk för komplikationer på grund av sjukhusinläggning eller så gör man uppehåll i behandlingen när stabil sjukdom uppnåtts.

För att förhindra komplikationer av covid-19 i samband med cancerbehandling, väger man behandlingseffekten på tumören mot den potentiella risken för covid-19-relaterad sjuklighet och dödlighet. Exempelvis kan en cancerbehandling kanske medföra kontroll av tumören, men data kan för närvarande vara för svaga för att motivera behandling med risker för covid-19-relaterad sjuklighet och dödlighet.

För att förhindra eller förkorta neutropeni och lymfopeni, har alla centra rekommenderat avtrappning av cytotoxisk kemoterapi, eller att man i vissa fall överväger att avstå från palliativ behandling.

Det finns dock ännu inga data om och i vilken utsträckning neutropeni och lymfopeni medför ett negativt resultat under covid-19.

Även om det finns data som tyder på att kemoterapibehandlade patienter med cancer riskerar allvarliga komplikationer orsakade av influensa[4,5] är det alls inte klart att detta kan generaliseras till covid-19. En ny studie har rapporterat ökad förekomst och morbiditet av covid-19 hos patienter med cancer, men dessa fynd har också motsagts av andra[6–8]. Anekdotiska data har visat på relativt hög dödlighet, 8 av 28 (29 procent) inlagda patienter med covid-19 som tidigare diagnostiserats med cancer[9]. Patientantalet var dock mycket litet, särskilt för patienter med pågående cancerbehandling under de senaste 14 dagarna. Det är också oklart i vilken utsträckning den observerade höga dödligheten var resultatet av cancerbehandlingen i sig, eller snarare beroende av andra kliniska parametrar, såsom kön, ålder, skörhet och co-morbiditeter.

FÖRBEREDELSER FÖR FRAMTIDEN

Landspecifika strategiska val för hantering av covid-19-pandemin kommer att vara avgörande för hur och i vilken omfattning cancersjukvården behöver omorganiseras. Två huvudsakliga metoder för att kontrollera covid-19 har använts: suppression (genom lock down, till exempel i Kina, Sydkorea och Tyskland) respektive försvagning (”mitigation” exempelvis i Nederländerna, Storbritannien, Spanien, Sverige och Schweiz[10].

Valet av strategi påverkar hur onkologisk vård behöver organiseras under pandemin. Den grundläggande skillnaden är att suppressionsstrategier syftar till att nå nästan fullständigt stopp på smittspridningen (och uppnå befolkningsimmunitet när ett vaccin blir tillgängligt), medan försvagningsstrategier syftar till att hålla smittan på nivåer som förhindrar att sjukvården överväldigas och att låta immuniteten hos befolkningen växa fram utan eller med vaccin.

Ur ett snävt onkologiskt perspektiv är en suppresionsstrategi att föredra, eftersom framgångsrik suppression medför att covid-19-specifika protokoll för cancervård blir överflödiga. Men många länder har föredragit försvagning framför suppression. Med tillgängliga data är det omöjligt att avgöra hur länge en sådan försvagning kommer att krävas för att uppnå tillräcklig immunitet i befolkningen. Lösningen på den nuvarande krisen kan ta lång tid och cancersjukvården behöver tillgång till data och bra modeller för att möjliggöra systematiska, evidensbaserade bedömningar av risk och nytta av cancerbehandling under pandemin.

FÖRSLAG TILL PRIORITERINGAR INOM FORSKNING FÖR ATT UTVECKLA GUIDELINES

För att mildra effekterna av covid-19 på vården av cancerpatienter, har vi identifierat behov av följande fyra forskningsprioriteringar för att möjliggöra evidensbaserad justering av anticancerregimer under covid-19-pandemin.

1. Samla real-time-data om effekterna av justering och avtrappning av behandlings regimer för cancerutveckling.

2. Bestämma den symtomatiska och asymptomatiska förekomsten av covid-19 genom storskalig serologisk testning i den allmänna befolkningen och hos patienter med cancer som har behandlats med kemoterapier, målinriktade terapier eller immunkontrollhämmare.

3. Utveckla en epidemiologisk modell för att uppskatta kumulativ förekomst av covid-19 för en patient med cancer inom en viss tidsram.

4. Bestämma covid-19-sjuklighet och dödlighet hos patienter med cancer som behandlas med kemoterapi, riktad terapi,immuncheckpoint blockad och /eller G-CSF.

Cancer Core Europe kommer att fortsätta sammanställa och redovisa nya data om pandemins konsekvenser för cancersjukvården som grund för kvalificerade framtida vägval och avvägningar. Detta kommer att vara en dynamisk och snabbt framskridande process.

Radiumhemmets Forskningsfonder har bidragit med finansiering av PCM-programmet i Stockholm.

REFERENSER

1. van de Haar, Joris, Louisa R. Hoes, Charlotte E. Coles, Kenneth Seamon, Stefan Fröhling, Dirk Jäger, Franco Valenza, Filippo de Braud, Luigi De Petris, Jonas Bergh, Ingemar Ernberg, Benjamin Besse, Fabrice Barlesi, Elena Garralda, Alejandro Piris-Giménez, Michael Baumann, Giovanni Apolone, Jean Charles Soria, Josep Tabernero, Carlos Caldas, Emile E. Voest. Caring for patients with cancer in the COVID-19 era". Nature Medicine, online 16 april 2020, doi: 10.1038/s41591-020-0874-8.
https://doi.org/10.1038/s41591-020-0874-8

2.Eggermont, A. M. M. et al. Cancer Core Europe: a translational research infrastructure for a European mission on cancer. Mol. Oncol. 13, 521–527 (2019).

3. Lefevre, J. H. et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6). J. Clin. Oncol. 34, 3773–3780 (2016).

4. Kunisaki, K. M. & Janoff, E. N. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and a nationwide analysis in China. Lancet Oncol. 21, 335–337 (2020).

5. Bitterman, R. et al. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. Cochrane Database Syst. Rev. 2, CD008983 (2018).

6. Liang, W. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol. 21, 335–337 (2020).

7. Wang, H. & Zhang, L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. Lancet Oncol. 21, e181 (2020).

8. Xia, Y., Jin, R., Zhao, J., Li, W. & Shen, H. Risk of COVID-19 for patients with cancer. Lancet Oncol. 21, e180 (2020).

9. Zhang, L. et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. Ann. Oncol. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296 (2020).

10. Walker, P. et al. The global impact of COVID-19 and strategies for mitigation and suppression. Imperial College London https://doi.org/10.25561/77735 (2020).

INGEMAR ERNBERG, INSTITUTIONEN FÖR MIKROBIOLOGI, TUMÖR- OCH CELLBIOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, 171 77 STOCKHOLM, INGEMAR.ERNBERG@KI.SE

CLAES KARLSSON, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET OCH TEMA CANCER, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, 171 76 STOCKHOLM, CLAES.KARLSSON@KI.SE

JEFFREY YACHNIN, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET OCH TEMA CANCER, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, 171 76 STOCHOLM, JEFFREY.YACHNIN@SLL.SE

GIUSEPPE MASUCCI, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET OCH TEMA CANCER, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, 171 76 STOCKHOLM, GIUSEPPE.MASUCCI@KI.SE

LUIGI DE PETRIS, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET OCH TEMA CANCER, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, 171 76 STOCKHOLM, LUIGI.DEPETRIS@KI.SE

Algoritm hittade oväntade behandlingar mot

HÖGRISKNEUROBLASTOM

Forskare vid Uppsala universitet har med hjälp av en datoralgoritm identifierat en ny lovande behandling mot sjukdomen neuroblastom, en nervcancer hos barn som kan vara livshotande. Upptäckten, som här beskrivs av **Elin Almstedt** som forskar vid Rudbecklaboratoriet i Uppsala, kan på längre sikt leda till en ny form av behandling för barn med svår eller framskriden sjukdom.

Istället för att använda traditionella metoder för läkemedelsutveckling har forskargruppen utvecklat en ny datoralgoritm som kan väga samman stora mängder genetisk och farmakologisk information från europeiska och amerikanska sjukhus och universitet. Algoritmen föreslog sedan nya behandlingar som skulle kunna påverka sjukdomens grundmekanismer.

Neuroblastom är en cancer i det sympatiska nervsystemet som drabbar ett tjugotal barn i Sverige varje år. Diagnosen är kliniskt heterogen, vissa barn uppvisar spontan tillbakagång av metastaserad sjukdom med minimal behandling, medan andra inte överlever trots intensiv behandling. Neuroblastom delas därför in i ett antal riskgrupper baserat på kliniska och molekylära riskfaktorer som styr valet av behandling[1]. Patienter med lokaliserade tumörer utan ytterligare riskfaktorer har god prognos och kan i vissa fall följas med observation utan att behandling behöver sättas in. Patienter med metastaserade tumörer och ytterligare riskfaktorer, till exempel ålder över 1,5 år, låg differentieringsgrad eller högt uttryck av onkogenen MYCN, klassas som högriskpatienter. Sådana patienter får en omfattande behandling inklusive cytostatika, kirurgi, stamcellstransplantation, strålbehandling och behandling med retinolsyra som inducerar differentiering i tumörcellerna. Trots detta överlever bara hälften av patienterna med högriskneuroblastom fem år efter diagnos. I sökandet efter nya specifika och målriktade terapier har forskningen fokuserat på att identifiera mutationer i onkogener som driver tumören. Tyvärr har DNA-sekvensering av neuroblastom och många andra pediatriska tumörer identifierat ett ganska litet antal gener med återkommande mutationer. Målriktade behandlingar har därför varit svåra att utveckla enbart baserat på DNA-sekvensering. Med undantag för neuroblastompatienter med överaktiverat ALK (anaplastic lymphoma kinase) som kan behandlas med ALK-inhibitorer, har inga målriktade behandlingar visat någon klinisk effekt.

STORSKALIGA STUDIER KRÄVS

I de fall där onkogenen MYCN är amplifierad anses den vara en av de mest drivande faktorerna för cancerns fortlevnad[2]. MYCN är en transkriptionsfaktor som vanligen uttrycks under den embryonala utvecklingen och påverkar uttrycket av många gener, MYCNs så kallade transkriptionssignatur, och processer i cellen, bland annat celldelning, cellmetabolism och differentiering. Trots mycket omfattande studier på MYCN och dess familjemedlemmar MYC och MYCL och hur det regleras

har inget läkemedel ännu lanserats med MYCN som direkt måltavla. En av anledningarna är att det är svårt att inaktivera transkriptionsfaktorer med små molekyler då de saknar specifik bindningsficka för en ligand. Flera alternativa strategier för att indirekt hämma MYCN utvärderas för närvarande, till exempel minskat uttryck av MYCN-genen, ökat nedbrytande av MYCN-proteinet och hämmande av essentiella gener som aktiveras av MYCN[3]. En alternativ strategi är att identifiera läkemedel som hämmar hela transkriptionssignaturen (det vill säga alla gener som kontrolleras av MYCN) istället för enskilda mål nedströms om MYCN. Denna hypotes har lagt grunden till vår studie: att identifiera nya behandlingar som inte baseras på en specifik mutation, utan som omprogrammerar hela cellens transkriptionssignatur och därmed cellens fenotyp till det bättre. Studier på patientdata har visat att inte bara MYCN-amplifiering utan även andra riskfaktorer för neuroblastom kan approximeras med en transkriptionssignatur[4–6]. För att kunna identifiera läkemedel som kan ändra en transkriptionssignatur krävs systematiska och storskaliga studier på vilka gener som ingår i signaturen och hur olika läkemedel eller gener påverkar signaturen.

INTEGRERING AV DATA KAN IDENTIFIERA NYA MEKANISMER

Under det senaste decenniet har en rad olika typer av storskalig data samlats in för att karakterisera molekylära förändringar i cancerceller. Utöver genomikdata från patienter har man systematiskt kartlagt effekten av olika läkemedel eller genmodifikationer på celler. Nyligen integrerades flera olika databaser i the dependency map-projektet (depmap.org)[7], där cellers molekylära profil (till exempel mutationer, genuttryck eller genkopior) kan länkas till känslighet mot ett visst läkemedel eller genmanipulering med hjälp av siRNA (knockdown) eller CRISPR/Cas9 (knockout). Känsligheten avgörs både av cellens ursprung, till exempel om den kommer från en bröstcancer eller prostatacancer, men också av specifika förändringar i den cellinjen, exempelvis överuttryck av en viss gen. Andra omfattande studier, till exempel LINCS-L1000 från Broad Institute, har analyserat hur mer än 19 000 läkemedel förändrar cellers genuttryck[8].

Tyvärr blir den enorma mängd data som samlas in snabbt oöverskådlig och det krävs bättre verktyg för att koppla samman och tolka olika typer av data. Målet för vår studie är att förstå hur olika datatyper kan integreras för att generera nya hypoteser för specifika patientgrupper och därmed hitta nya behandlingar. Vi fokuserar på data kopplat till patienter med högriskneuroblastom och framförallt att hitta läkemedel som ändrar transkriptionssignaturen för MYCN-amplifierad neuroblastom till det bättre.

”Målet för vår studie är att förstå hur olika datatyper kan integreras för att generera nya hypoteser för specifika patientgrupper och därmed hitta nya behandlingar.

I vår studie har vi utvecklat en algoritm, TargetTranslator[9], som kan användas som ett forskningsverktyg för att identifiera nya läkemedelsmål för grupper av cancerpatienter, till exempel högriskneuroblastom. I korthet matchar TargetTranslator transkriptionsprofiler från patienter med databaser över hur läkemedel påverkar transkriptomet i cellerna. Mer än 19 000 läkemedel poängsätts och rankas baserat på hur bra de inverterar en transkriptionssignatur (till exempel MYCN). Eftersom det rör sig om många läkemedel är det också av intresse att förstå om ett specifikt läkemedelsmål (exempelvis ett visst protein) oftare får högre poäng än andra läkemedel. TargetTranslator letar därför efter gemensamma målmolekyler för högt rankade läkemedel. Totalt väver TargetTranslator samman tre typer av data: patientdata med kliniska och molekylära annoteringar, databaser över hur läkemedel ändrar cellens transkriptom och databaser över läkemedel och deras målmolekyler.

I vår studie har vi utvärderat om denna typ av beräkningsbiologi kan användas för att identifiera nya läkemedelsmål mot högriskneuroblastom. TargetTranslator applicerades på totalt 833 patienter från tre olika studier. Varje patient stratifierades baserat på 10 olika högriskfaktorer, bland annat MYCN-amplifiering, tumörens stadium eller grad av differentiering. Endast de högriskfaktorer som genererade en transkriptionsprofil med hög korrelation mellan de olika patientkohorterna analyserades vidare. I nästa steg identifierades läkemedel och målmolekyler som ändrade transkriptionssignaturen till en mer fördelaktig signatur. Totalt identifierades 88 läkemedelsmål för någon av de analyserade högrisksignaturerna, både mer etablerade som bland annat *MTOR, PI3K* och *CASP3*, men även mindre kända mål som cannabinoid receptor 2 (CNR2) eller mitogen activated protein kinase 8 *(MAPK8, även kallat JNK1)*.

På förslag av algoritmen screenade vi 11 olika läkemedel i patient-derivera-de celler för att identifiera lovande substanser mot högriskneuroblastom. I olika grad kunde vi bekräfta att läkemedlen ändrade gensignaturen posi-

KISQALI® (RIBOCIKLIB)

GER FÖRLÄNGD ÖVERLEVNAD HOS KVINNOR MED SPRIDD BRÖSTCANCER[1–3*]

NYA DATA
(SEKUNDÄRT EFFEKTMÅTT)

- Överlevnaden i patientgruppen som lottades till att få kombinationsbehandlingen var vid 42 månader 70,2 % jämfört med 46,0 % för gruppen som fick enbart hormonhämmande behandling.[1,3**]
- Utökade analyser av studien visade också att kombinationsbehandling med ribociklib och aromatashämmare minskade risken att dö med 30,0 % jämfört med enbart aromatashämmare.[1,3***]

*** För pre- eller perimenopausala kvinnor med HR-positiv, HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer.**
HR = hormonreceptor, HER2 = human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2.
**** (median-OS ej uppnått vs. 40,9 månader [95 % CI: 37,8-NE]; HR=0,712 [0,535-0,948]; p=0,00973).**
***** (median-OS ej uppnått vs. 40,7 månader [37,4-NE]; HR=0,699 [0,501-0,976]).**

Referenser: 1. Seock-Ah Im, et al. Overall Survival ith Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. NEJM, June 4, 2019, DOI: 10.1056/NEJMoa1903765. **2.** Hurvitz S, Seock-Ah I, Yen-Shen L et al. Phase III MONALEESA-7 trial of premenopausal patients with HR+/HER2− advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy ± ribociclib: Overall survival (OS) results. Presented at the 2019 ASCO Meeting, June 1, 2019, Abstract# LBA 1008v. **3.** Kisqali produktresumé, daterad 2019-09-19.

KISQALI (RIBOCIKLIB)
Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare **Indikation:** Kisqali är indicerat för behandling av kvinnor med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i kombination med en aromatashämmare eller fulvestrant som initial endokrinbaserad behandling, eller till kvinnor som tidigare fått endokrin behandling. Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska den endokrina behandlingen kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist). **Dosering:** Rekommenderad dos är 600 mg (tre 200 mg filmdragerade tabletter) ribociklib en gång dagligen i 21 dagar i följd, därefter behandlingsuppehåll i 7 dagar, vilket ger totalt en behandlingscykel på 28 dagar. Kisqali ska användas tillsammans med 2,5 mg letrozol eller annan aromatashämmare eller med 500 mg fulvestrant. Behandling av pre- och perimenopausala kvinnor med de godkända Kisqali-kombinationerna ska även inkludera en LHRH-agonist i enlighet med lokal klinisk praxis. Kisqali kan tas med eller utan föda.. **Beredningsform och förpackningar:** 200mg filmdragerade tabletter i blisterförpackningar om 63, 42 eller 21 tabletter (motsvarande daglig dos om 600, 400 respektive 200 mg). **Varningar och försiktighet:** Neutropeni, avvikande levervärden och förlängt QT-intervall kan uppkomma vid behandling med Kisqali och bör monitoreras under de första behandlingscyklerna. Kisqali ska inte användas till patienter som redan har eller som löper betydande risk att utveckla QTc-förlängning. För patienter med måttlig eller svår leverfunktionsnedsättning eller gravt nedsatt njurfunktion rekommenderas en startdos på 400 mg. Kisqali rekommenderas inte under graviditet. Patienter ska inte amma under behandling med Kisqali och under minst 21 dagar efter den sista dosen. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen, jordnöt, soja eller mot något ingående hjälpämne. **För mer information och pris:** www.fass.se. Senast översyn produktresumé 19 september 2019. (L01XE42, Rx, F). **Novartis Sverige AB, Box 1218, 164 28 Kista.** Tel: 08 732 32 00, www.novartis.se

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning för att möjliggöra snabb identifikation av ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket eller direkt till Novartis på safety.se@novartis.com eller elektroniskt via https://psi.novartis.com

KISQALI® ribociklib NOVARTIS

SE1912783631

tivt, hämmade cellviabiliteten och inducerade apoptos. I sju av fallen lyckades vi nedreglera MYCN-proteinet och kunde även inducera utväxt av neuriter, vilket indikerar att cellerna börjat differentiera. Flera av läkemedlen visade dock på hög toxicitet i zebrafiskembryon, vilket tyder på att även normala celler påverkas av substanserna.

Av de undersökta läkemedlen hade två låg toxicitetsprofil vid neuroblastomhämmande doser och är relativt okända som målmolekyler i neuroblastom: GW405833, en cannabinoid receptor 2-aktiverare, samt AS601245, en MAPK/JNK-inhibitor. Vi undersökte om dessa även kunde hämma neuroblastom in vivo. För att screena effekten av dessa läkemedel in vivo introducerades grönt fluorescerande protein (GFP) i patient-deriverade neuroblastomceller som sedan injicerades i transparanta zebrafiskembryon. Redan efter tre dagars behandling var de behandlade tumörerna mindre än de obehandlade. I en uppföljande musstudie kunde den tumörhämmande effekten bekräftas. Sammanfattningsvis kunde vi använda vår nya algoritm, TargetTranslator, för att identifiera riskassocierade transkriptionssignaturer och matcha dem med läkemedel för att identifiera nya målriktade läkemedel med *in vivo*-effekt mot högriskneuroblastom.

> ***Denna studie styrker användandet av beräkningsbiologi och integrering av storskalig data för att hitta nya mekanismer och behandlingar mot cancer.***

DISKUSSION OCH FRAMTIDSUTSIKTER

I takt med den ökade mängden storskalig data som genereras världen över kommer framtida forskning att behöva nya och förfinade modeller för att kunna integrera, visualisera och tolka den data som genereras. I vår studie kunde en ny algoritm, TargetTranslator, användas som ett hypotesgenererande verktyg för att identifiera nya läkemedel mot en specifik typ av cancer; högriskneuroblastom. De identifierade substanserna hade cancerhämmande effekt både i odlade patient-deriverade celler, zebrafisk- och musxenografter. Denna studie styrker användandet av beräkningsbiologi och integrering av storskalig data för att hitta nya mekanismer och behandlingar mot cancer. För att förstå om TargetTranslator också är användbar för andra specifika frågeställningar inom onkologi bad vi algoritmen identifiera läkemedel mot HER2-överuttryckande bröstcancer, som då föreslår HER2 som läkemedelsmål. Detta uppmuntrar fortsatt användning av TargetTranslator för att förstå och tolka data genererad från patientmaterial. För att förenkla användandet för mer experimentellt inriktade forskare har vi gjort vår algoritm tillgänglig som en webapplikation via targettranslator.org.

REFERENSER

1. Cohn SL, Pearson ADJ, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report. J Clin Oncol. 2009;27(2):289-297. doi:10.1200/JCO.2008.16.6785

2. Weiss WA, Aldape K, Mohapatra G, Feuerstein BG, Bishop JM. Targeted expression of MYCN causes neuroblastoma in transgenic mice. EMBO J. 1997;16(11):2985-2995. doi:10.1093/emboj/16.11.2985

3. Johnsen JI, Dyberg C, Fransson S, Wickström M. Molecular mechanisms and therapeutic targets in neuroblastoma. Pharmacol Res. 2018;131:164-176. doi:10.1016/j.phrs.2018.02.023

4. De Preter K, Vermeulen J, Brors B, et al. Accurate outcome prediction in neuroblastoma across independent data sets using a multigene signature. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2010;16(5):1532-1541. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-2607

5. White PS, Thompson PM, Gotoh T, et al. Definition and characterization of a region of 1p36.3 consistently deleted in neuroblastoma. Oncogene. 2005;24(16):2684-2694. doi:10.1038/sj.onc.1208306

6. van Groningen T, Koster J, Valentijn LJ, et al. Neuroblastoma is composed of two super-enhancer-associated differentiation states. Nat Genet. 2017;49(8):1261-1266. doi:10.1038/ng.3899

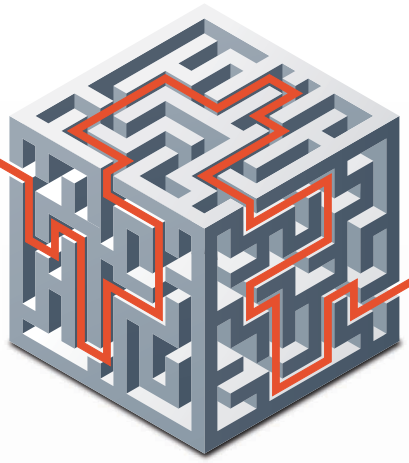
7. Tsherniak A, Vazquez F, Montgomery PG, et al. Defining a Cancer Dependency Map. Cell. 2017;170(3):564-576.e16. doi:10.1016/j.cell.2017.06.010

8. Subramanian A, Narayan R, Corsello SM, et al. A Next Generation Connectivity Map: L1000 Platform and the First 1,000,000 Profiles. Cell. 2017;171(6):1437-1452.e17. doi:10.1016/j.cell.2017.10.049

9. Almstedt E, Elgendy R, Hekmati N, et al. Integrative discovery of treatments for high-risk neuroblastoma. Nat Commun. 2020;11(1):1-15. doi:10.1038/s41467-019-13817-8

ELIN ALMSTEDT, POST-DOC VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, ELIN.ALMSTEDT@IGP.UU.SE

FOUNDATION MEDICINE®



Tjänst för genetisk diagnostik av cancertumörer

Bred genomisk profilering finns nu med i nationella vårdprogram för bröstcancer[1] och lungcancer[2].

Läs mer på www.foundationmedicine.se

NT-rådet har publicerat sin rekommendation till regionerna gällande **FoundationOne® CDx.***

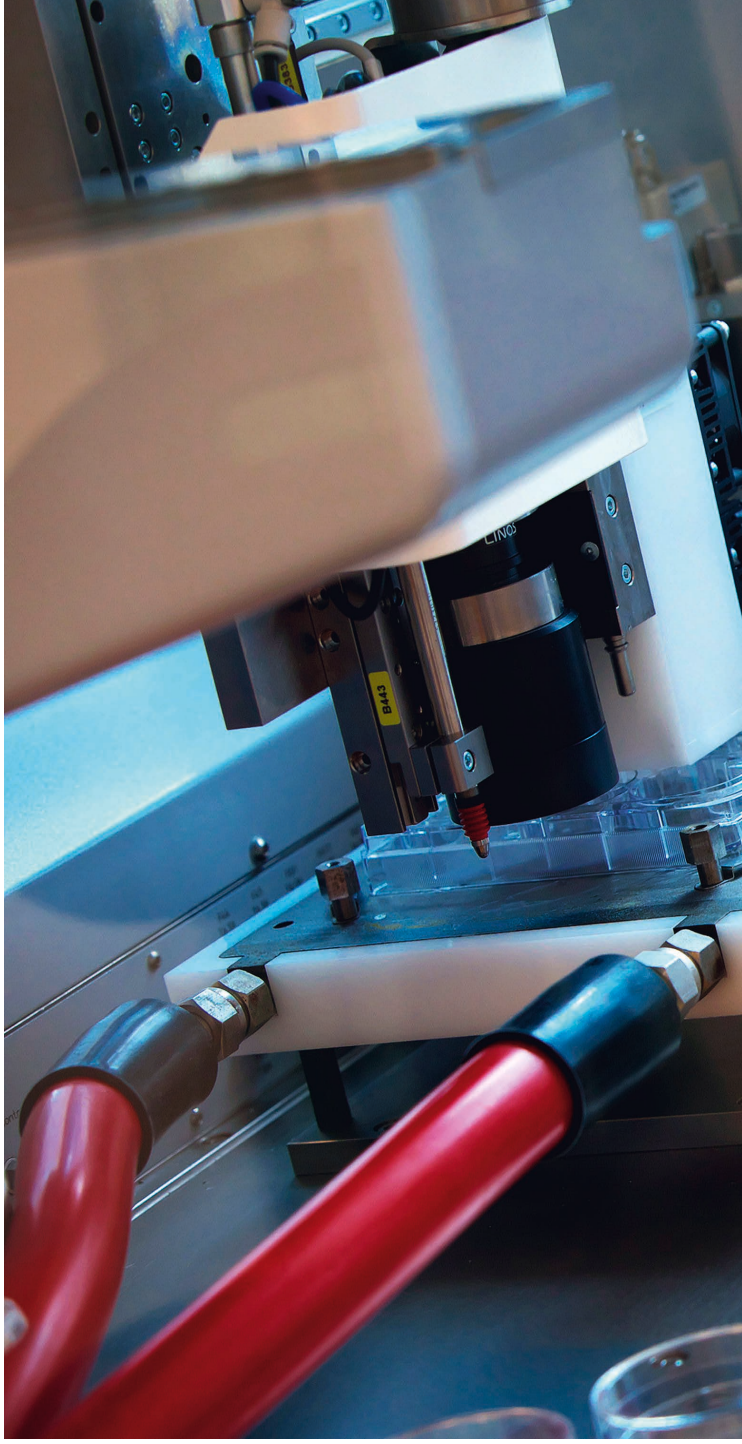
*NT-rådets yttrande till regionerna 2019-10-07

1. https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/brostcancer
2. https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/lungcancer

M-SE-00000319 Maj 2020

Roche

Roche AB | Arvid Tydéns Allé 7 | Box 1228 | 171 23 Solna | 08-726 12 00



Det är kanske ingen slump att namnet och målet sammanfaller. Förkortningen RISE står för Research Institutes of Sweden, en sammanslutning av olika statliga forskningsinstitut. Idag satsar RISE för att life science i Sverige ska växa – inte minst inom området avancerade terapier (ATMP), framtidens läkemedel baserade på gen-, cell- och vävnadsprodukter. RISE koordinerar den nationella innovationsmiljön för ATMP inom Vinnovas program Visionsdriven Hälsa. Den djärva visionen är att Sverige ska vara världsledande inom utveckling och användning av avancerade terapier år 2030.

RISE storsatsar på avancerade terapier

Målet är att Sverige blir

För att sträva mot visionen krävs innovativa lösningar och arbetssätt inom flera delar av samhället. Vägen dit är att engagera samarbetspartners från olika sektorer och discipliner för att tillsammans lösa utmaningarna och skapa de förutsättningar som krävs, säger projektledaren Jukka Lausmaa, docent och senior forskare på enheten för Biologisk funktion i Göteborg.

Trots att RISE idag har omkring 2 800 medarbetare över hela landet är institutet långt ifrån allmänt känt inom den medicinska världen.

– De statliga forskningsinstituten var traditionellt inriktade mot olika industrisektorer men life science-industrin hade länge inget eget forskningsinstitut att vända sig till. Med tanke på hur stor och viktig life science-branschen är för Sverige så behövs en stark och neutral innovationspartner som kan verka i gränsytan mellan akademi, industri, sjukvård och myndigheter, säger Jukka Lausmaa och fortsätter:

– Vi är nu inne i en tillväxtfas där vi driver ett flertal samarbetsprojekt och bygger kompetens utifrån de behov vi ser

Patrik Stenlund är en av många på RISE (Research Institutes of Sweden) som arbetar med att utveckla testmetoder inom avancerade terapier (ATMP).

världsledande till 2030

inom industri och sjukvård. Bland annat utvecklar vi olika typer av testmetoder för ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products) och vi driver nationella projekt som adresserar systemfrågor.

– Jag har själv arbetat i gränsytan mellan industri och forskning i drygt 25 år, främst med implantat och annan medicinteknik. När jag för cirka fem år sedan först kom i kontakt med avancerade terapiläkemedel var steget inte så långt att som generalist börja arbeta inom detta spännande framtidsområde.

Sedan 2019 är han föreståndare för Centre for Advanced Medical Products (CAMP) som är ett nationellt forskningscenter för utveckling och tillverkning av ATMP.

NY GENERATION LÄKEMEDEL

– För att ytterligare stärka och ta ett bredare grepp på området skrev vi förra året, tillsammans med 17 partners från sjukvård, industri och myndigheter, en ansökan till Vinnovas nya program Visionsdriven Hälsa. Ansökan beviljades och arbetet med Innovationsmiljön startade i november förra året.

Docent Jukka Lausmaa, projektledare, och Jim Lund, forskare och biomedicinare, ingår i kärnteamet för Vinnovas nationella program Visionsdriven Hälsa där 17 olika partners samverkar.

Att utveckla, testa och tillverka ATMP-läkemedel är komplext och resurskrävande vilket medför höga kostnader för beställare.

Arbetet drivs av ett kärnteam av sju personer med olika bakgrund, perspektiv och roller. I samverkan med andra aktörer initierar och koordinerar kärnteamet insatser och aktiviteter som syftar till att lösa de hinder som idag bromsar utvecklingen av ATMP.

– ATMP är läkemedel där den aktiva substansen är antingen gener, celler, eller vävnad. Det är alltså en helt ny generation av läkemedel som förväntas bli en del av framtidens precisionsmedicin. Globalt pågår idag cirka 1 000 kliniska studier av ATMP-kandidater, varav omkring hälften är inriktade mot olika cancersjukdomar.

Studier pågår också mot en rad andra såväl vanliga som sällsynta sjukdomar, till exempel diabetes, neurologiska sjukdomar och sällsynta men svåra ämnesomsättningssjukdomar.

Att utveckla och tillverka dessa produkter är mycket komplext och resurskrävande.

– Ytterst få bolag klarar detta på egen hand och genombrotten har hittills varit få. Endast runt 15 läkemedel har hittills fått ett europeiskt marknadsgodkännande, men ett flertal av dessa har dragits tillbaka av kommersiella eller andra skäl. I Sverige rekommenderas i dagsläget två ATMP-läkemedel för användning inom vården, säger Jukka Lausmaa och nämner Kymriah som utvecklats av Novartis och används vid behandling av ALL hos barn, samt Yescarta som används för B-cellslymfom och är utvecklat av Kite Pharma.

UTVECKLAR NY TEKNIK

Utmaningarna inom ATMP är många och delvis nya för både läkemedelsindustrin och sjukvården.

– Eftersom cellterapiläkemedel utgörs av levande substanser är de både svåra och dyra att tillverka. Ny teknik och utrustning behöver utvecklas för att ta ner kostnaderna och här kan i framtiden automatisering spela en viktig roll, säger han och tillägger att det också finns utmaningar kring logistiken att lagra och transportera levande celler och snabbt få dem till patienterna på sjukhusen på ett säkert sätt.

– Vad är det bästa sättet att transportera produkten, räcker det att hålla den kyld eller måste den frysas ned och vad händer med funktionen under lagring och transport? Detta är bara några exempel på frågeställningar och utmaningar, säger Jukka Lausmaa.

– De höga tillverkningskostnaderna innebär att ATMP är väldigt dyra för sjukvården att köpa in. Det har än så länge varit svårt att visa på en god cost-benefit-balans som kan övertyga beställarna. Dagens sjukhusapotek är kanske inte heller beredda att hantera dessa läkemedel. Det krävs

RISE koordinerar det nationella projektet ”Sverige ledande inom avancerade terapier 2030” som startade i november 2019 och består av 17 olika partners från sjukvård, industri, myndigheter och akademi.

Vinnova stöttar initialt projektet med tio miljoner kronor under två år och efter utvärdering med fem miljoner kronor per år under ytterligare tre år. Visionen är att Sverige ska bli världsledande inom utveckling och användning av avancerade terapier år 2030. Projektet bygger på och samverkar med två tidigare svenska satsningar, Swelife-ATMP (2017- 2020) samt CAMP (Center for Advanced Medical Products (2018–2023).

Camilla Björn och Patrik Stenlund ingår i det allt större team som arbetar inom life science på RISE.

ofta speciell utrustning och personalen behöver få utbildning och träning kring hur ATMP ska hanteras.

En enda behandling med ATMP kan kosta flera miljoner kronor men å andra sidan kan patienten bli helt botad. Sjukvårdens hälsoekonomer står helt klart inför nya framtida frågeställningar.

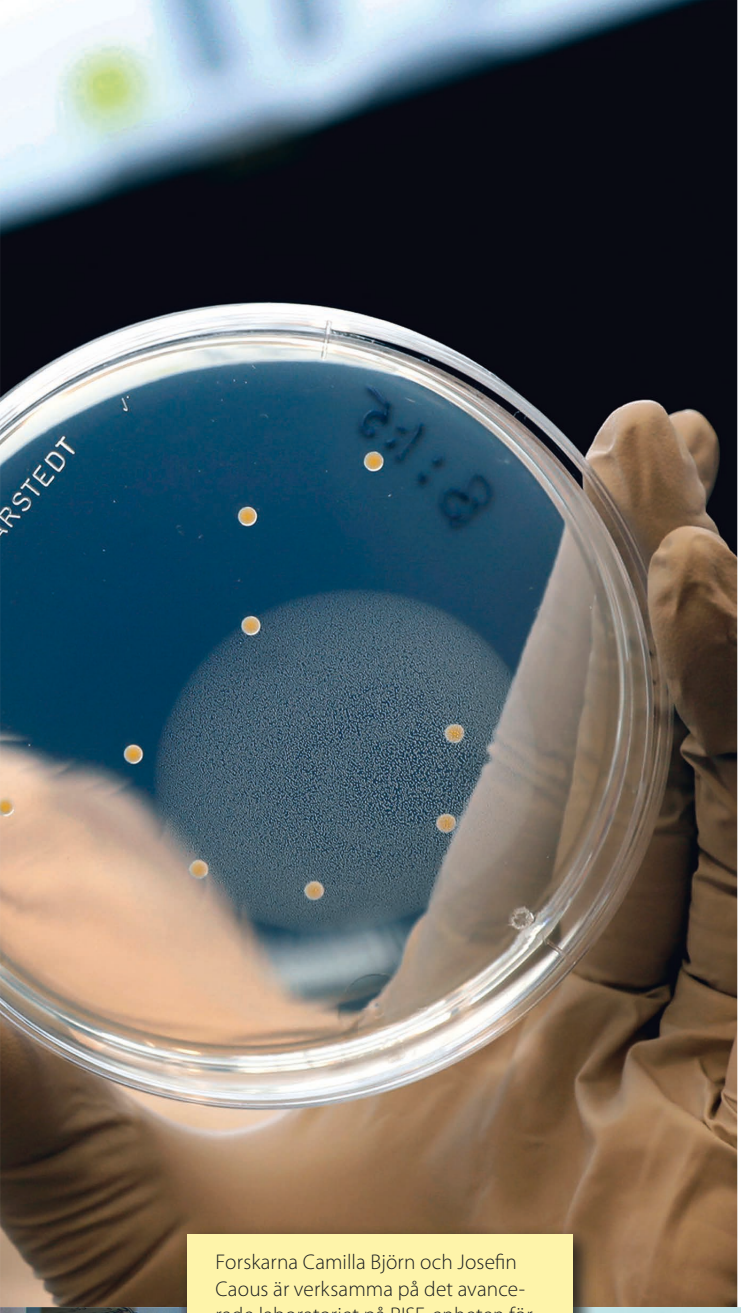
– Man ska vara försiktig med att inge falska förhoppningar men i framtiden kanske man inte längre bara behandlar utan även lyckas bota cancer med hjälp av dessa nya, effektiva avancerade terapier, säger Jukka Lausmaa.

OMRÅDET VÄXER KRAFTIGT

En uttalad ambition för Innovationsmiljön är att skapa bättre förutsättningar för de, ofta små, start up-bolag som utvecklar ATMP i Sverige att ta sin produkt närmare kliniska prövningar.

– Vi är proaktiva och letar upp företag som saknar egna resurser att utveckla sina idéer. Vi kan bland annat vara behjälpliga med att sätta upp tester, göra studier, gemensamt söka finansiering nationellt eller inom EU:s ramprogram, samt driva gemensamma forskningsprojekt. RISE fungerar ofta som ett mellanled mellan akademin och industrin. Målet är att hjälpa små innovationsbolag att bli stora och framförallt att få dem att stanna kvar i Sverige, betonar Jukka Lausmaa.

Just nu arbetar man inom Innovationsmiljön med att kartlägga hur Sverige ligger till internationellt inom ATMP-området.



Forskarna Camilla Björn och Josefin Caous är verksamma på det avancerade laboratoriet på RISE-enheten för Biologisk funktion i Göteborg.

Kärnteamet i samverkansprojektet Visionsdriven hälsa är från vänster: **Heather Main**, Karolinska Universitetssjukhuset: Kommunikation och internationalisering, **Paul Kingham**, Umeå Universitet: Utbildning, **Kristina Kannisto**, Karolinska Universitetssjukhuset: Tillgängliggörande i vården, patientsamverkan, **Jukka Lausmaa**, RISE: Projektledare, **Ann Novotny**, Gothia Forum: Tillgängliggörande i vården, regulatoriska aspekter, **Jim Lund**, RISE: Utveckling och kommersialisering, **Sofie Alverlind**, Sveriges Kommuner och Regioner: Tillgängliggörande i vården.

– Det finns cirka 1 000 bolag totalt i världen som arbetar med detta, hälften i USA och drygt 200 i Europa. I Sverige har vi omkring 15 bolag. ATMP är ett område som växer kraftigt, vi tror att det slår igenom ordentligt inom fem-tio år och vi arbetar målmedvetet för att Sverige ska ha en bra position både vad gäller att utveckla produkterna, men inte minst också vad gäller att svenska patienter ska få tillgång till de kostnadseffektiva nya ATMP som kommer att komma.

Han understryker att det är viktigt att Sverige agerar nu eftersom området gen- och cellterapi står inför ett internationellt genombrott.

BEHÅLLA INHEMSKA BOLAG

– Vi måste säkra förmågan att leverera effektiva, innovativa patientbehandlingar som är ekonomiskt hållbara för att hänga med i den globala konkurrensen och hindra våra inhemska bolag från att flytta utomlands. Sverige ska också vara attraktivt för utländska bolag, inte bara vad gäller att genomföra kliniska studier här utan också att tillverka här, fortsätter han och radar upp fyra viktiga åtgärder som ska leda till att Sverige blir ledande inom ATMP om tio år:

• Samordna och kraftsamla kompetensen, öka det internationella samarbetet och se till att alla som jobbar inom området drar åt samma håll.

• Skapa förutsättningar för att utveckla och kommersialisera ATMP i Sverige genom att bygga upp och tillhandahålla infrastruktur och kompetens.

• Ta fram tydliga och enhetliga processer för att snabbt komma fram till kliniska studier och för att kostnadseffektiva nya ATMP snabbt kommer patienterna till gagn.

• Satsa på ökad utbildning om dessa läkemedel.

DETTA ÄR RISE

RISE – Research Institutes of Sweden AB – är ett statligt ägt, svenskt forskningsinstitut.

I samverkan med universitet, näringsliv och samhälle ägnar sig RISE åt industriforskning och innovationsutveckling samt utför provning och certifiering. Institutet erbjuder unik expertis och ett 100-tal test- och demonstrationsmiljöer för framtidssäkra teknologier, produkter och tjänster.

Historik: 2016 gick Innventia, SP och Swedish ICT samman i ett institut som fick namnet RISE. 2018 förvärvade RISE två tredjedelar av forskningskoncernen Swerea och instituten IVF, SICOMP, SWECAST, samt delar av KIMAB går samman med RISE.

RISE har cirka 2 800 medarbetare och är organiserat i fem divisioner: Bioekonomi och hälsa, material och produktion, digitala system, samhällsbyggnad, säkerhet och transport.

RISE finns på 25 orter i Sverige samt i Danmark, Norge, Storbritannien, Frankrike och Belgien. Huvudkontoret ligger i Göteborg.

VD: Pia Sandvik

Styrelseordförande: Jan Wäreby

Omsättning: Drygt 3,5 miljarder kronor (2019)

”Det övergripande målet för industriforskningsinstituten under RISE AB är att de ska vara internationellt konkurrenskraftiga och verka för Hållbar tillväxt i Sverige genom att stärka näringslivets konkurrenskraft och förnyelse.”

Utdrag ur Forskningsproposition 2016/17:50

TEXT: EVELYN PESIKAN
FOTO: MAGNUS GOTANDER

IN THE FIRST-LINE TREATMENT OF ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA (RCC)

BAVENCIO®
avelumab 20 mg/mL
Concentrate for solution for infusion
in combination with axitinib

BAVENCIO® (avelumab) in combination with axitinib is a new first-line immunotherapy (IO) and tyrosine kinase inhibitor (TKI) treatment for adult patients with advanced RCC[1,2]*

In the JAVELIN Renal 101 Trial

5.3 month improvement in mPFS[1,3]

- 13.3 months (95% CI: 11.1, 15.3) with BAVENCIO in combination with axitinib vs 8.0 months (95% CI: 6.7, 9.8) with sunitinib in the overall population (HR: 0.69; 95% CI: 0.57, 0.83); *P*<0.0001

52.5% ORR rate[1,3]

- 52.5% ORR (95 % CI: 47.7, 57.2) with BAVENCIO in combination with axitinib vs 27.3% (95% CI: 23.2, 31.6) with sunitinib in the overall population

* The overall study population in the JAVELIN Renal 101 Trial (N=886) included all patients, regardless of PD-L1 expression.[1]
mPFS=median progression-free survival; ORR=objective response rate.

Ref: 1. BAVENCIO® (avelumab) Summary of Product Characteristics Merck Europe B.V. SmPc Update October 2019. **2.** Atkins MB, Clark JI, Quinn DI. Immune checkpoint inhibitors in advanced renal cell carcinoma: experience to date and future directions. *Ann Oncol*. 2017;28(7):1484-1494. **3.** Motzer et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma, N Engl J Med March 2019; 380:1103-1115.

BAVENCIO® ▼ (avelumab), L01XC31, Rx, EF. **Indikation:** BAVENCIO är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserad Merkelcellskarcinom (MCC). BAVENCIO i kombination med axitinib är avsett som första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad njurcellscancer (RCC). **Beredningsform och förpackningar:** 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. En injektionsflaska innehåller 10 ml (200 mg) avelumab. **Dosering:** Rekommenderad dos av BAVENCIO som monoterapi är 800 mg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. Rekommenderad dos av BAVENCIO i kombination med axitinib är 800 mg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka och axitinib 5 mg taget peroralt två gånger dagligen (med 12 timmars intervall). **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Alla som ordinerar BAVENCIO måste ta del av utbildningsmaterial till patienter/vårdgivare. BAVENCIO kan orsaka infusionsrelaterade reaktioner omfattande feber, frossa, blodvallning, hypotoni, dyspné, väsande andning, ryggsmärta, buksmärta, urtikaria och immunrelaterade biverkningar som involverar lungor (pneumonit), lever (hepatit), tarmar (kolit), bukspottskörtelinflammation (pankreatit), hjärtmuskelinflammation (myokardit), hormonsjukdomar (endokrinopatier), sköldkörtelrubbningar, binjurebarksvikt, typ 1-diabetes mellitus, nefrit och njurdysfunktion, och andra organ inklusive myosit, hypopituitarism, uveit och Guillain–Barrés syndrom. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner och immunrelaterade biverkningar där allvarlighetsgrad ska bedömas och behandling med BAVENCIO kan behöva senareläggas och kortikosteroider sättas in. Patienter ska premedicineras med ett antihistamin och paracetamol inför de fyra första infusionerna därefter enligt läkarens bedömning. Vid kombination av BAVENCIO och axitinib förekom en högre levertoxicitet jämfört med enbart BAVENCIO. Patienter ska kontrolleras oftare för leverfunktionsförändringar och symtom på detta jämfört med när BAVENCIO används som monoterapi. Fertila kvinnor ska rådas att undvika att bli gravida medan de behandlas med BAVENCIO och kvinnor som ammar ska rådas att inte amma under behandling. För ytterligare information se www.fass.se, www.merck.se, www.pfizer.se. **Senaste datum för översyn av produktresumén: oktober 2019**.

▼ 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 till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

SE/AVEKI/1019/0004 PP-BAV-SWE-0054, Nov-2019

Merck AB
Box 3033, 169 03 Solna
Tel. 08-562 445 00 www.merck.se

Pfizer Innovations AB
Vetenskapsvägen 10, 191 90 Sollentuna
Tel 08-550 520 00 www.pfizer.se

"Eftersom Sverige är ett litet land måste vi vara smartare för att klara konkurrensen inom ATMP-området", säger Jim Lund, forskare och biomedicinare som håller på att utveckla en ny, nationell innovationsplattform.

”Våra processer måste hålla mycket hög nivå”

Att delta i spännande multidisciplinära samarbeten, att driva projekt som leder till nytta för hela samhället – inte bara för enstaka företag. Forskaren och biomedicinaren Jim Lund radar upp många goda skäl till varför han har valt att arbeta på RISE. Han ingår i kärnteamet inom det nya projekt som startats inom Vinnovas program Visionsdriven Hälsa och som arbetar med att etablera och utveckla en innovationsmiljö för avancerade terapier (ATMP) i Sverige.

Vi har rekryterat en cellbiolog och håller på att bygga upp vår kapacitet inom ATMP, säger Jim Lund och berättar att det bara fanns en handfull företag i landet som arbetade inom detta område när han började på RISE för fyra år sedan.

– I slutet av 2016 startade vi ett pilotprojekt för att kartlägga området och hitta det som var på gång. Idag omfattar vårt kontaktnät ett 20-tal små- och medelstora företag som arbetar med olika teknologier inom det gen-och cellterapeutiska produktområdet plus ett stort antal andra viktiga aktörer som tillsammans vill vara med och bidra till att skapa en innovationsmiljö.

NATIONELL INNOVATIONSMILJÖ

– Det har verkligen hänt mycket inom genterapi under de här åren, ett konkret exempel är Novartis läkemedel Kymriah som man kan säga är det första avancerade terapiläkemedel som nu finns tillgängligt på den globala marknaden, säger han och förklarar att projektet Visionsdriven Hälsa syftar till att etablera en ny nationell innovationsmiljö som på sikt ska underlätta utvecklandet och tillverkningen av ATMP i Sverige.

– Om man samarbetar och använder sig av gemensamma resurser behöver det inte vara så dyrt att utveckla dessa läkemedel. Vi har skattefinansierad forskning i Sverige och ett sätt att återföra vinsterna till samhället är att bygga en plattform, en slags ny industrigren, där man tillsammans skapar värden som kommer hela samhället till godo.

Tanken är att både små och stora bolag ska tjäna på detta nya gemensamma innovationssystem som man hoppas ska leda till att nya arbetstillfällen skapas genom starten av fler produktionsanläggningar och högspecialiserade arbetsplatser. Framförallt vill man se till att åtminstone en del av de värden som skapas stannar kvar i Sverige.

GENOMTÄNKT FRÅN BÖRJAN

– Sverige är ett litet land, då gäller det att vara smartare. Vi vill växa upp från grunden och samla kompetensen inom det vi bygger upp. Processerna måste hålla mycket hög nivå, till exempel inom den utmanande transportlogistiken inom ATMP, där ju patienten utgör råvaran till produkten. Allt måste vara noga genomtänkt från början.

Ambitionerna inom området är stora men Jim Lund påpekar att arbetet med att utveckla den nya plattformen bara är i sin linda.

– Vi står inför helt nya utmaningar, detta är obruten mark. Det kommer att ta mellan fem och tio år innan vi är etablerade. Just nu befinner vi oss i uppbyggnadsfasen.

EVELYN PESIKAN

PM-SE-REV-0044

Revlimid® (lenalidomid) i kombination med rituximab (R^2) är en kemo-fri behandling som signifikant förbättrar progressionsfri överlevnad (PFS) med >2 år hos patienter med recidiverande/refraktärt indolent follikulärt lymfom (FL) jämfört med behandling med enbart rituximab.[1]

NY INDIKATION

REVLIMID + RITUXIMAB = R^2

Patienter med FL uppvisade efter 12 cyklers behandling med R^2 ett medianvärde för PFS på 39,4 månader jämfört med 13,8 månader för patienter som enbart fick rituximab.[1*]

- Kombinationen av lenalidomid och rituximab (R^2) ökar antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) och direkt tumörapoptos i FL celler[2]
- R^2 ger högre andel responser (80,3% vs 55,4%) jämfört med enbart rituximab och den totala överlevnaden efter 2 år[**] är 94,8% vs 85,8%[1,2]
- Den totala biverkningsfrekvensen var likartad för yngre och äldre patienter som behandlades med R^2 och jämfört med enbart rituximab var incidens av neutropeni grad 3 eller 4 högre[1,2]
- Fast behandlingstid om 12 cykler[1]

*Medianvärde för uppföljningstid: 28,3 månader (HR: 0,40, p-värde: <0,0001).

**Studien var inte designad för att upptäcka skillnader i total överlevnad.

Indikation: Revlimid® i kombination med rituximab (CD20-antikropp) är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare behandlat follikulärt lymfom (grad 1-3a).[2]

Förkortningar: FL, recidiverande/refraktärt follikulärt lymfom; R^2, Revlimid® i kombination med rituximab.

Referenser: 1. Leonard J, et al. J Clin Oncol. 2019; 37: 1188-1199; 2. Revlimid® (lenalidomid) produktresumé 2019-12-18
www.fass.se

R^2 REVLIMID/RITUXIMAB

▼ **Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.**
Revlimid® (lenalidomid), Rx, F, hårda kapslar, 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20mg, 25 mg
ATC kod: L04AX04. Farmakoterapeutisk grupp: Övriga immunosuppressiva läkemedel. Behandlingen med Revlimid måste ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av användning av anticancerbehandlingar. **Indikation:** Multipelt myelom: Revlimid som monoterapi är indicerat för underhållsbehandling av vuxna patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom som genomgått autolog stamcellstransplantation. Revlimid är som kombinationsbehandling med dexametason, eller bortezomib och dexametason, eller melfalan och prednison indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som inte är lämpade för transplantation. Revlimid i kombination med dexametason är indicerat för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har fått minst en tidigare behandlingsregim.
Myelodysplastiskt syndrom: Revlimid som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med transfusionsberoende anemi på grund av myelodysplastiskt syndrom med låg eller intermediär-1-risk, associerat med en isolerad del (5q) cytogenetisk avvikelse när andra terapeutiska alternativ är otillräckliga eller inadekvata. Mantelcellslymfom: Revlimid som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom.
Follikulärt lymfom–Revlimid i kombination med rituximab (CD20 antikropp) är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare behandlat follikulärt lymfom (grad 1 3a). **Kontraindikationer:** Gravida kvinnor. Fertila kvinnor, om inte alla villkor i graviditetspreventionsprogrammet uppfylls. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Ges lenalidomid i kombination med andra läkemedel måste motsvarande produktresumé konsulteras innan behandling sätts in. Om lenalidomid tas under graviditet förväntas en teratogen effekt hos människa. Villkoren i graviditetspreventionsprogrammet (GPP) måste vara uppfyllda för samtliga patienter, om det inte finns tillförlitliga bevis för att patienten inte är fertil. Alla manliga patienter som tar lenalidomid måste uppfylla villkoren i GPP. Hjärtinfarkt har rapporterats hos patienter som fått lenalidomid i kombination med dexametason. Patienter med kända riskfaktorer, inklusive tidigare trombos, ska övervakas noga, och åtgärder ska vidtas för att försöka minimera alla påverkbara riskfaktorer. Kombinationen av lenalidomid och dexametason, vid behandling av multipelt myelom liksom i mindre utsträckning vid behandling med lenalidomid som monoterapi vid myelodysplastiskt syndrom och mantelcellslymfom, är förenad med en ökad risk för hjärtinfarkt, venös tromboembolism och arteriell tromboembolism. Neutropeni och trombocytopeni tillhör de viktigaste dosbegränsande toxiciteterna i samband med lenalidomidbehandling. För övervakning av cytopenier måste en fullständig blodbild, tas vid baslinjen, varje vecka under de första åtta veckorna med lenalidomidbehandling och därefter varje månad. Eftersom lenalidomid har antineoplastisk aktivitet kan komplikationer i form av tumörlyssyndrom förekomma. Risken för uppkomst av nya primära maligniteter måste beaktas innan behandling med Revlimid inleds. Patienter som tidigare haft allergiska reaktioner under behandling med talidomid ska övervakas noga, eftersom en möjlig korsreaktion mellan lenalidomid och talidomid har rapporterats. Allvarliga kutana reaktioner inklusive SJS, TEN och DRESS har rapporterats från användning med lenalidomid. Lenalidomid måste sättas ut vid angioödem, hudutslag av grad 4, exfoliativt eller bullöst hudutslag eller om man misstänker Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) eller läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och ska inte återupptas efter utsättning till följd av dessa reaktioner. Nya primära maligniteter (SPM) vid follikulärt lymfom: Icke-melanom hudcancer är en identifierad risk som omfattar skivepitelcancer i huden samt basalcellskarcinom. Patienterna ska övervakas avseende utveckling av SPM. Såväl den potentiella nyttan med lenalidomid och risken för SPM ska beaktas när behandling med lenalidomid övervägs. Leversvikt, inklusive dödlig, har rapporterats hos patienter som behandlats med lenalidomid i kombinationsbehandling. Lenalidomid utsöndras av njurarna och det är därför viktigt att utföra dosjustering på patienter med nedsatt njurfunktion. Sköldkörtelrubbningar kan förekomma. Övervakning av sköldkörtelfunktionen vid start och kontinuerligt rekommenderas. Patienter med multipelt myelom är benägna att utveckla infektioner, inklusive lunginflammation. Fall av viral reaktivering har rapporterats hos patienter som fått lenalidomid, inklusive allvarliga fall av reaktivering av herpes zoster eller hepatit B-virus (HBV). Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), inklusive dödliga fall, har rapporterats med lenalidomid. PML rapporterades efter flera månader upp till flera år efter påbörjad behandling med lenalidomid. Om PML bekräftas måste lenalidomid sättas ut permanent. Högre frekvens av biverkningar förekommer hos patienter >75 år. Katarakt har rapporterats i kombination med dexametason, regelbundna kontroller av synförmågan rekommenderas. Innehåller laktos. **Biverkningar:** Bland observerade biverkningar hos patienter som behandlats med lenalidomid som monoterapi återfinns pneumoni, neutropen infektion, neutropeni, febril neutropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni och lymfopeni. För samtliga biverkningar, inklusive biverkningar vid kombinationsbehandling, se produktresumé. **Förpackningar:** Blisterförpackning innehållande 21 kapslar. För fullständig information om dosering, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, se www.fass.se. Produktresumén uppdaterad: 2019-12-18.
Celgene AB, Box 1014, 164 21 Kista, Tel: 08-703 16 00, www.celgene.se

Celgene | Bristol Myers Squibb™ Company

Stora utmaningar kring värdering och betalning av ATMP-läkemedel

ATMP-läkemedel har potential att erbjuda väsentligt ökad överlevnad jämfört med dagens behandling, livslång effekt efter en engångsintervention, jämfört med idag livslång behandling eller avsaknad av behandling. Utmaningarna kring värdering och betalning för ATMP-läkemedel är dock många, mycket kopplat till osäkerheten i de hälsoekonomiska underlagen.

Anna Ridderstad Wollberg är senior projektledare för ett delprojekt inom Swelife-ATMP, som arbetar med affärsmodeller och hälsoekonomi inom området.

Hur kan man bäst visa att kostnaden är motiverad ur ett hälsoekonomiskt perspektiv? Vilket behandlingsalternativ ska den nya behandlingen jämföras med?

Det är några av de frågeställningar Anna Ridderstad Wollberg, senior projektledare för ett delprojekt inom Swelife-ATMP som adresserar affärsmodeller och hälsoekonomi, arbetar med på RISE.

Innan hon började på RISE arbetade hon under tio år med akademisk forskning inom immunologi, samt under tretton år med preklinisk läkemedelsforskning och projektledning på AstraZeneca i Södertälje. 2012 började hon på Uppsala BIO, som bland annat drev det öppna innovationsprogrammet BIO-X.

– Ja, jag gick från storindustrin till att jobba med innovationsstöd åt små, växande bolag. Med mina erfarenheter både från akademi, läkemedelsutveckling och industriell forskning och projektledning kunde jag hjälpa småbolag att tänka mer strategiskt runt sina projekt för att kunna lyckas kommersiellt.

STÖDS AV VINNOVA

Det tvååriga delprojektet om affärsmodeller och hälsoekonomi inom Swelife-ATMP, där många olika partners från både akademi och näringsliv ingår, koordineras av RISE och har fått stöd av Vinnova.

– Bakgrunden till projektet var att lyfta orsakerna bakom att många ATMP faller efter marknadsgodkännandet och att undersöka vad som krävs av utvecklarna för att öka tillgängliggörandet av produkterna.

– Det är fantastiskt att komma tillbaka till området där jag började som forskare. Många ATMP, till exempel CAR-T, bygger på immunologiska kunskaper.

– Projektet kommer ta fram olika typer av stödmaterial, bland annat generiska case för olika typer av ATMP och en checklista för HTA (health technology assessment) för att underlätta för utvecklarna att göra rätt från början. Vi diskuterar också nya finansierings- och betalningsmodeller för olika ATMP case, för att hantera osäkerheterna i de hälsoekonomiska underlagen, säger Anna Ridderstad Wollberg.

NEUTRAL MÖTESPLATS

– Eftersom projektgruppen består av experter/aktörer från hela bredden av detta område har vi en nationell förankring och legitimitet. Tack vare att RISE är en oberoende aktör kan vi koordinera och skapa en neutral mötesplats för företag och beslutsfattare. Vi har också under hela projekttiden haft ambitionen att föra dialog med aktörer även utanför projektteamet.

– Vi har haft två öppna projektmöten med föreläsare och paneldiskussioner med experter från projektgruppen och Läkemedelsverket men också från TLV och Regeringskansliet. Dessa aktiviteter kommer att fortgå under sista halvåret av projektet, men också tas vidare av deltagande partners när projektet avslutas i december 2020. Projektets rapport kommer att vara ett bra kunskapsunderlag för flera olika målgrupper, säger Anna Ridderstad Wollberg.

EVELYN PESIKAN

För att varje patient är unik

Med patienten och forskning i fokus driver vi på Roche cancervården framåt tillsammans med de som delar vårt mål kring rätt behandling för rätt patient i rätt tid.

Inom cancervården sker en enorm utveckling av såväl diagnostik som behandlingsalternativ. Möjligheterna till individuellt anpassad vård är nu bättre än någonsin. Precisionsmedicin utgår från att varje patient är unik – med bättre behandlingsresultat för individen som mål.

Roche

M-SE-00000224 Maj 2020

Akut myeloisk leukemi (AML) inrymmer en hög grad av klonal och funktionell heterogenitet, med konsekvenser för grundläggande leukemibiologi och framtida behandlingsstrategier. Det skriver **Carl Sandén** vid Lunds universitet i en sammanfattning av en ny studie där man med omfattande sekvensering har upptäckt nya nivåer av klonal komplexitet och kartlagt hur klonernas dynamik formar AML över tid.

NYA NIVÅER AV KLONAL

De senaste årens forskning har visat att tumörer inte är de enhetliga populationer av cancerceller som vi tidigare antagit.[1,2] Den snabba utvecklingen inom sekvenseringsteknologi har möjliggjort detaljerad genetisk karakterisering inte bara av fler patienter utan också av olika delar av samma tumör. Resultaten visar att många cancrar rymmer en slående heterogenitet där kloner med olika uppsättningar cancermutationer konkurrerar över tid och rum. Genom att jämföra mutationsfrekvenser från tumörområden med olika klonsammansättningar har man kunnat kartlägga klonernas släktskap och rekonstruera förloppet från den första gemensamma mutationen till släktträdets olika förgreningar av påföljande mutationer. Leukemier kan inte studeras på samma sätt eftersom klonerna inte hålls åtskilda så som i solida tumörer. Studier av AML har därför begränsats till djupsekvensering av enskilda prover eller matchade prover från diagnos och recidiv, villket gjort det svårt att upptäcka sällsynta kloner och avgöra klonernas släktskap. Vi har således fortfarande ingen tydlig bild av den klonala dynamiken i AML, varken vilken heterogenitet som finns vid diagnos eller hur de olika klonerna konkurrerar över tid.

KUNDE FÖLJA KLONDYNAMIKEN

För att modellera klonal dynamik in vivo genererade vi så kallade patient-derived xenografts (PDX) genom seriell transplantation av celler från AML-patienter till immundefekta möss. Celler från patienter med ett brett spektrum av de vanligaste mutationerna i AML transplanterades till primära och därefter vidare till sekundära recipienter och i varje steg analy-

KOMPLEXITET I AML

serades den klonala sammansättningen genom helexomsekvensering.[3] På så sätt kunde vi följa klondynamiken för 23 patienter i 84 xenografter över två generationer och mycket lång tid. Vi kunde då se att en klar majoritet av patienterna bar på flera kloner med olika uppsättningar drivermutationer redan vid diagnos men att många av dessa kloner var så sällsynta att de inte gick att detektera. Det som gjorde det möjligt för oss att hitta de här klonerna var att de expanderade in vivo, och när vi såg samma klon i två oberoende möss kunde vi dra slutsatsen att den måste ha funnits redan vid diagnos. På så vis kunde vi identifiera kloner med monosomi(7), loss of heterozygocity för TET2 och mutationer i NF1, PTPN11 och SMC3, som alla hade för låga frekvenser för att upptäckas vid diagnos. I andra fall såg vi att sent uppkomna mutationer gick förlorade in vivo och på så sätt blottade existensen av föräldrakloner utan dessa mutationer som más-

”Vi kunde se att en klar majoritet av patienterna bar på flera kloner med olika uppsättningar drivermutationer redan vid diagnos men att många av dessa kloner var så sällsynta att de inte gick att detektera.

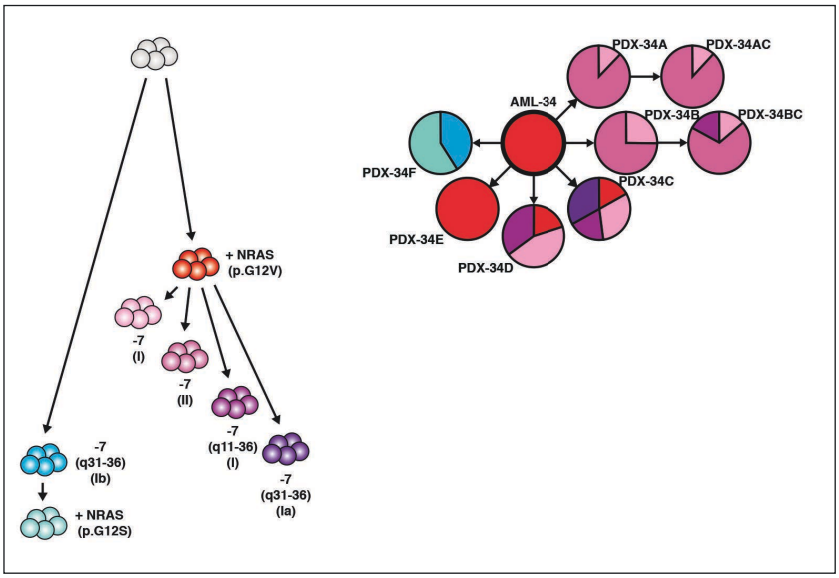
te ha funnits på odekekterbara nivåer vid diagnos. Med denna modell kunde vi påvisa multipla kloner i 18/23 (78%) av de undersökta fallen. Detta är betydligt högre än vad tidigare studier visat genom helgenomsekvensering av diagnostiska prov (27/50; 54%)[4] eller helexomsekvensering av matchade prover från diagnos och recidiv (23/50; 46%)[5]. Baserat på våra resultat är det alltså troligt att AML rymmer mer klonal heterogenitet än vad man tidigare trott. Det är också möjligt att kloner som ser ut att dyka upp vid återfall i själva verket finns i mycket låga cellantal redan vid diagnos.

mutationsordning och klonernas släktskap. Baserat på vilka mutationer som dök upp eller förlorades in vivo samt hur de korrelerade med varandra kunde vi rekonstruera släktskapen mellan klonerna från respektive patient och konstatera att släktträden var betydligt mer komplexa än vad diagnosproven indikerade. I flera fall där små kloner expanderade in vivo förlorades samtidigt mutationer som först då visade sig tillhöra separata kloner. Dessa förgreningar visade bland annat att cellerna i de expanderande klonerna i fyra fall inte alls bar på de identifierade mutationerna i BCOR, CEBPA, ETV6, NRAS eller WT1 utan att dessa mutationer tillhörde distinkta systerkloner. Denna komplexitet är relevant för att förstå hur mutationer samverkar och kompletterar varandra, men också för målinriktad behandling där det är av största vikt att veta vilka mutationer som finns i samtliga kloner och om de olika genetiska avvikelserna finns i samma celler.

”Baserat på våra resultat är det alltså troligt att AML rymmer mer klonal heterogenitet än vad man tidigare trott. Det är också möjligt att kloner som ser ut att dyka upp vid återfall i själva verket finns i mycket låga cellantal redan vid diagnos.

ANALYS AV MUTATIONSORDNING

De stora förändringarna i klonsammansättning från patientprover till xenografter möjliggjorde inte bara detektion av nya kloner utan också analys av



Figur 1. Ett fall uppvisade flera kloner som förvärvat samma genetiska förändringar men som var för sällsynta för att detekteras vid diagnos och endast gick att identifiera efter xenotransplantation.

De evolutionära släktträden var särskilt informativa i ett fall (Figur 1). I AML-34 hittades vid diagnos en enda klon med mutationer i *DNMT3A, CEBPA, IDH1 och NRAS*. I sju av åtta xenografter kunde vi dock även detektera monosomi(7) i det stora flertalet av cellerna. En närmare inspektion visade att det rörde sig om inte mindre än fyra separata förluster av olika delar och alleler av kromosom 7. Intressant nog saknade en av xenografterna den tidigare upptäckta *NRAS*-mutationen p.G12V. Istället hade den klonen den snarlika NRAS-mutationen p.G12S. Samtidigt hade den också monosomi(7), men med skillnaden att förlusten av kromosom 7 i det här fall måste ha uppstått före *NRAS*-mutationen snarare än efter, som i de andra klonerna. I den här patienten har det alltså oberoende av varandra uppstått två helt parallella utvecklingsspår med kombinationen *NRAS*-mutation och monosomi(7). Utöver det har den ena NRAS-klonen genererat minst fyra olika varianter av deletionen på kromosom 7. Denna parallella evolution visar på ett starkt evolutionärt tryck på att få fram just den här kombinationen. Det faktum att de två genetiska händelserna uppstått i omvänd ordning i de olika klonerna indikerar att den ena avvikelsen förmodligen inte underlättar själva uppkomsten av den andra, utan att de snarare samverkar på ett sätt som ger kloner med kombinationen en stor selektionsfördel när den väl uppstår. Detta antyder att det uppstår många drivermutationer som vi aldrig ser vid diagnos eftersom de inte ger någon selektionsfördel i just den kontexten, men att förändrade betingelser såsom kraftfull cytostatikabehandling kan selektera fram kloner som tidigare selekterats bort och att detta kan vara en betydande förklaring till de genetiska skillnaderna mellan diagnos till återfall.

FEM ÅTERKOMMANDE MÖNSTER

En sammanställning av klondynamiken för respektive patient i vår kohort

JEVTANA®
(cabazitaxel)

Vid mCRPC

Förläng överlevnad[1]

- signifikant längre totalöverlevnad med JEVTANA jämfört med mitoxantron (15,1 mån jämfört med 12,7 mån) med 30 % reduktion i risk för död jämfört med mitoxantron*

Överkom resistens efter behandling med docetaxel[1,2]

*Medianöverlevnad mån (95 % CI) 15,1 (14,1-16,3) resp 12,7 (11,6-13,7), HR 0,70 (95% CI 0,59-0,83), p-värde < 0,0001, Jevtana 25 mg/m^2 + prednison 10 mg jämfört med mitoxantron 12mg/m^2 + prednison 10 mg

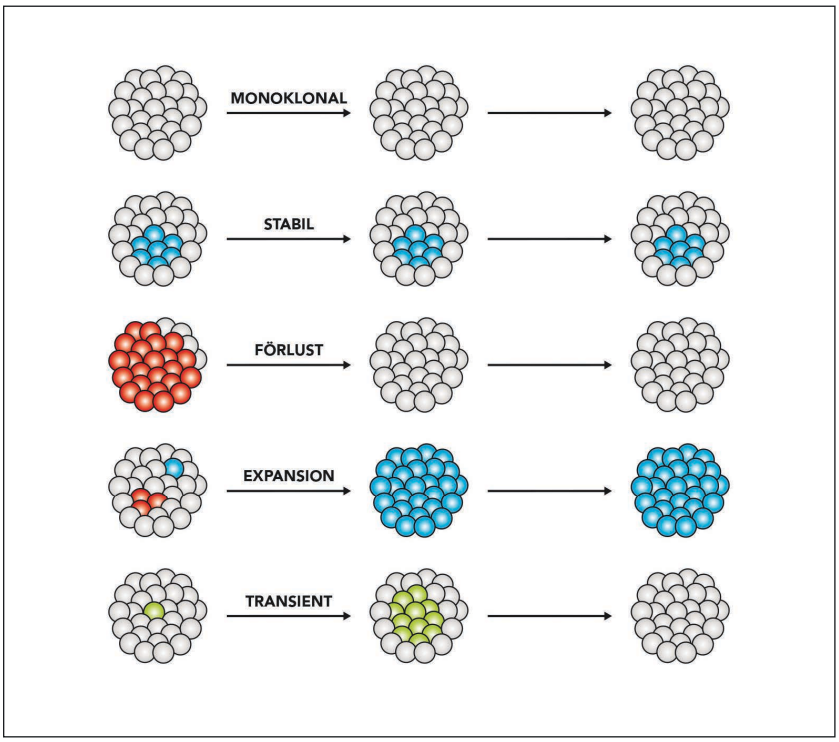
Referenser: 1. Produktresumé Jevtana, 2. Azarenko O et al. Mol Cancer Ther 2014; 13: 2092-2103.

JEVTANA® (cabazitaxel), Rx, EF, L01CD04, cytostatikum som ges intravenöst. **Indikation:** Jevtana i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer som tidigare behandlats med docetaxelinnehållande behandling. **Dosering:** Den rekommenderade dosen av Jevtana är 25 mg/m^2 administrerat som en 1-timmes intravenös infusion var tredje vecka i kombination med oralt givet prednison eller prednisolon 10 mg dagligen under hela behandlingen. **Styrkor och förpackningar:** Jevtana 60 mg koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning. För varnings- och försiktighetsföreskrifter samt ytterligare information se www.fass.se. Vid frågor om våra läkemedel kontakta infoavd@sanofi.com. Datum för senaste översyn av SPC: juli 2019.

C-SE-2000002 (v 1.0) JUN 2020

SANOFI GENZYME

Sanofi AB, Box 30052, 104 25 Stockholm | www.sanofi.se



Figur 2. Helexomsekvensering av patientceller vid diagnos och efter transplantation till primära och sekundära möss kartlade sammansättningen av kloner med olika AML-mutationer vid respektive tidpunkt och identifierade fem mönster för klondynamik in vivo.

visade på fem återkommande mönster: Monoklonal, Stabil, Förlust, Expansion och Transient (Figur 2). Av våra 23 fall uppvisade bara sex pateinter det monoklonala mönstret med en och samma klon vid diagnos och i xenografterna, och en enda patient följde det stabila mönstret med en subklon som behöll sin frekvens över två generationer. För de övriga 16 av 23 fallen (70 %) förändrades klonsammansättningen markant över tid. Fyra patienter tappade kända drivermutationer in vivo när en subklon förlorades till förmån för en föräldraklon utan en eller flera av subklonens mutationer. Flera av dessa var RAS-mutationer, vilket speglar en vanlig klinisk utveckling från diagnos till återfall. I samtliga fall var det omöjligt att på förhand förutspå att patienterna bar på multipla kloner eftersom subklonerna var så dominanta att deras mutationer uppvisade lika höga allelfrekvenser som föräldraklonernas. Xenografterna synliggjorde alltså inte bara mutationsordningen utan också det faktum att tidigare kloner fortfarande fanns kvar i väldigt små andelar och kunde expandera under gynnsamma omständigheter. Det vanligaste mönstret vi observerade var att en mindre subklon i patientprovet expanderade in vivo på bekostnad av samtliga övriga kloner. Dessa subkloner hade en genomsnittlig allelfrekvens på bara 5 procent vid diagnos och var som tidigare beskrivits odetekterbara i flera fall. I ytterligare två fall expanderade kloner transient i första generationen xenografter för att sedan försvinna efter vidare transplantation till sekundära möss. Det här är den första beskrivningen av detta fenomen i AML-xenografter och visar hur mutationer såsom dessa i *SMC3* och *PTPN11* kan stimulera initial expansion på bekostnad av leukemistamcellernas långsiktiga självförnyelse. Vi tyckte också det var intressant att klondynamiken korrelerade med riskklassificeringen för AML enligt ELN 2017.[6] Expanderande subkloner hittades bara i 3 av 11 fall (27 %) med god prognos men i 4 av 6 fall (67 %) med intermediär prognos och i 6 av 6 fall (100 %) med sämre prognos. En tänkbar förklaring är att en bred flora av kloner ökar de heterogena leukemiernas möjligheter att producera en klon som kan överleva behandling och orsaka återfall, vilket skulle kunna bidra till den dåliga prognosen. Sammanfattningsvis visar vi att AML rymmer komplexa och dynamiska klonstrukturer, vilket måste tas i beaktande vid studier av den underliggande biologin och utveckling av framtida behandlingsstrategier.

REFERENSER

1 Dagogo-Jack, I. & Shaw, A. T. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. Nature reviews. Clinical oncology 15, 81-94, doi:10.1038/nrclinonc.2017.166 (2018).

2 McGranahan, N. & Swanton, C. Clonal Heterogeneity and Tumor Evolution: Past, Present, and the Future. Cell 168, 613-628, doi:10.1016/j.cell.2017.01.018 (2017).

3 Sanden, C. et al. Clonal competition within complex evolutionary hierarchies shapes AML over time. Nature communications 11, 579, doi:10.1038/s41467-019-14106-0 (2020).

4 Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. The New England journal of medicine 368, 2059-2074, doi:10.1056/NEJMoa1301689 (2013).

5 Greif, P. A. et al. Evolution of Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia During Therapy and Relapse: An Exome Sequencing Study of 50 Patients. Clin Cancer Res 24, 1716-1726, doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-2344 (2018).

6 Dohner, H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 129, 424-447, doi:10.1182/blood-2016-08-733196 (2017).

CARL SANDÉN, PH D, BITRÄDANDE FORSKARE VID AVDELNINGEN FÖR KLINISK GENETIK, LUNDS UNIVERSITET, CARL.SANDEN@MED.LU.SE

▼ **Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.**

Pelgraz (pegfilgrastim), 6 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektor eller förfylld spruta. **Rx. F. L03AA13. Indikation:** Reduktion av durationen av neutropeni och incidensen febril neutropeni hos vuxna patienter som behandlas med cytotoxisk kemoterapi för malignitet (med undantag för kronisk myeloisk leukemi och myelodysplasi). **Varningar och försiktighet:** Behandling med Pelgraz bör initieras och övervakas av en läkare som har erfarenhet av onkologi och/eller hematologi. För att förbättra spårbarheten för biologiska läkemedel ska läkemedelsnamnet som administreras tydligt anges. De långsiktiga effekterna av pegfilgrastim har inte fastställts vid akut myeloisk leukemi (AML) och bör därför användas med försiktighet hos denna patientpopulation. Säkerhet och effekt för pegfilgrastim har inte undersökts hos patienter med myelodysplastiskt syndrom, kronisk myeloisk leukemi och sekundär AML och bör därför inte användas till sådana patienter. Särskild försiktighet bör iakttas för att skilja diagnosen blasttransformation av kronisk myeloisk leukemi från AML. Detta läkemedel bör inte användas för att öka dosen av cytotoxisk kemoterapi utöver fastställda doseringsanvisningar. Överkänslighet, däribland anafylaktiska reaktioner, i samband med den inledande eller de efterföljande behandlingarna har rapporterats hos patienter som har behandlats med pegfilgrastim. Stevens-Johnsons syndrom (SJS), som kan vara livshotande eller dödligt, har rapporterats som "sällsynt" vid behandling med pegfilgrastim. Ökad hematopoetisk aktivitet i benmärgen som svar på behandling med tillväxtfaktor har associerats med övergående positiva fynd på skelettröntgen. **Graviditet/amning:** Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av pegfilgrastim hos gravida/ammande kvinnor. Datum för översyn av produktresumén: 11/2019. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se.

Referenser: 1. Produktresumé Pelgraz® (pegfilgrastim). www.fass.se **2.** Kourlaba G, Dimopoulos MA, Pectasides D, et al. Comparison of filgrastim and pegfilgrastim to prevent neutropenia and maintain dose intensity of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. Supportive Care Cancer. 2015; 23(7): 2045–2051. **3.** Orlik G, Vishal V, Górniewska-Matracka J. Poster Board 071: Can Fear Of Injection Be Managed By Autoinjectors? Internet Survey With Healthcare Professionals About Neutropenic Patients. European Journal of Oncology Pharmacy. (2018) 1:2.

accord healthcare AB

Associated member of: medicines for europe better access. better health.

accord Oncology & Haematology

pelgraz® pegfilgrastim

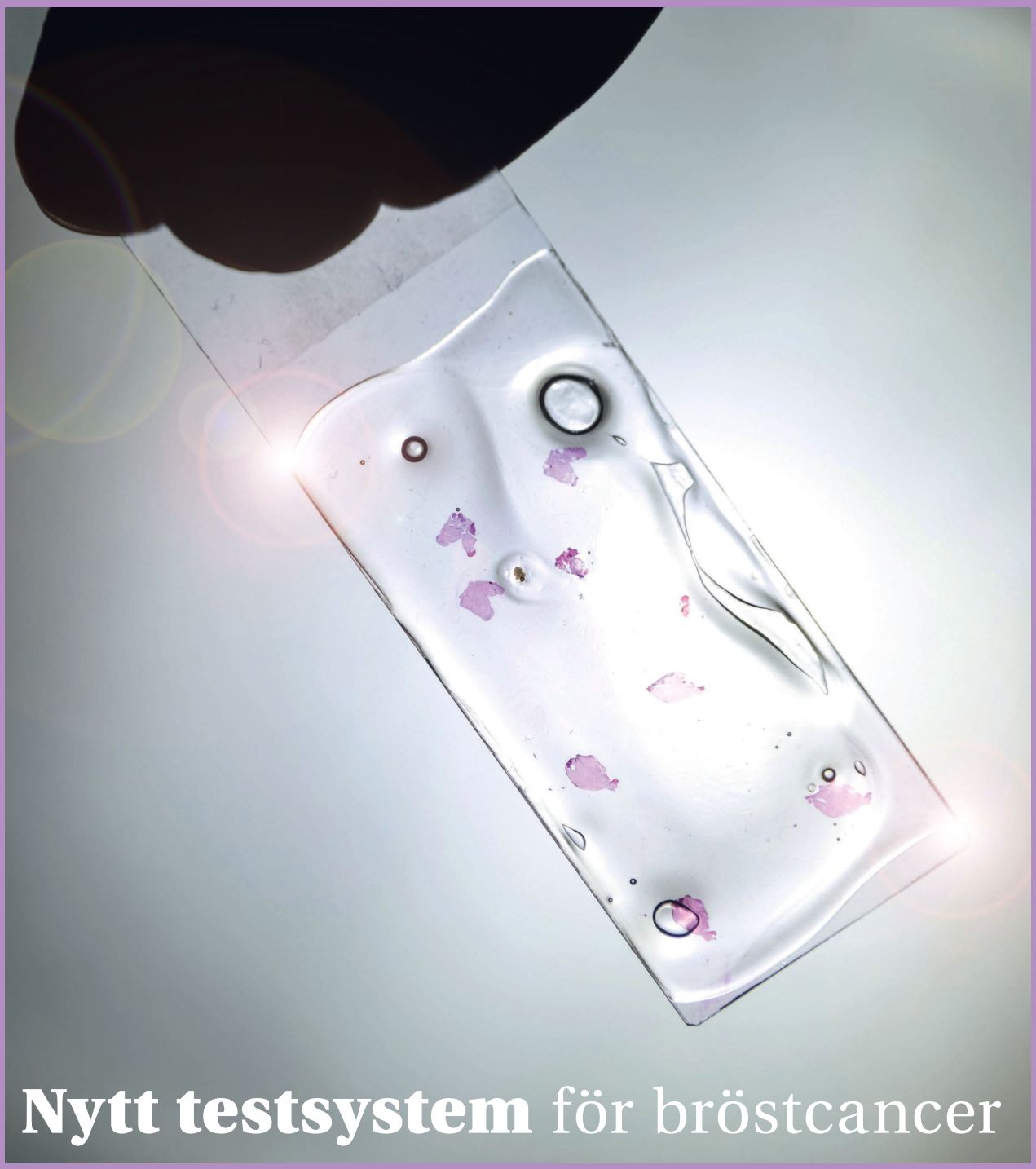
Accord Healthcare AB
Frösundaviks Allé 1
169 70 Solna, Sweden

T: +46 8 624 00 25
sweden@accord-healthcare.com

www.accord-healthcare.com/se

Datum för färdigställande: Januari 2020

SE-01408



Nytt testsystem för bröstcancer avslöjar hur tumörens omgivning **påverkar cancercellerna**

Delar av den tumörvävnad som normalt kasseras vid cancerkirurgi bär på hittills outnyttjad kunskap om sjukdomen, visar studier vid Göteborgs Universitet. Forskningen utgör grund för en ny experimentell plattform för cancerdiagnostik, prognoser och för att testa cancerläkemedel. Här sammanfattas den nya kunskapen av forskarna **Anna Gustafsson**, **Emma Jonasson**, **Göran Landberg** och **Anders Ståhlberg.**

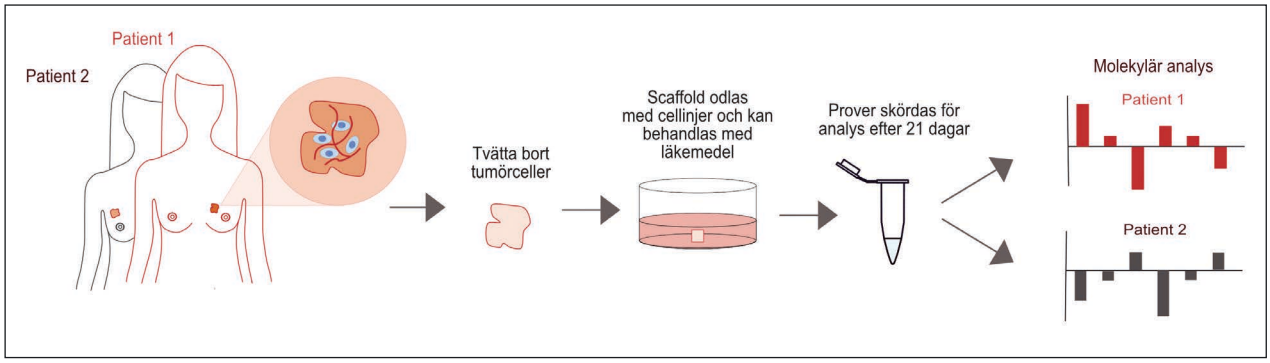
Bröstcancer är idag den vanligaste cancerformen bland kvinnor i Sverige. Sjukdomen har många olika kliniska uppträdanden och tumörbiologiska egenskaper och bröstcancer kan delas in i flera olika undergrupper med delvis olika prognos. Kategorisering av bröstcancer görs efter sedvanlig patologiundersökning och med hjälp av histologi och uttryck av specifika proteinmarkörer såsom hormonreceptorer och celldelningsmarkörer. Även storskaliga eller riktade genuttrycksanalyser används för att kategorisera sjukdomen. Diagnostisk information inkluderande viktiga parametrar som tumörgrad och tumörstorlek används sedan tillsammans med kliniska observationer för att bestämma lämplig behandling för patienten.

Överlevnaden hos bröstcancerpatienter har successivt ökat under de sista 30 åren och idag överlever 9 av 10 kvinnor sin bröstcancer vilket beror på bättre och mera effektiva behandlingar samt tidigare detektion av sjukdomen. Trots förbättrad överlevnad avlider runt 1 400 personer i Sverige årligen av sjukdomen (Cancer i siffror, 2018). Även om vissa undergrupper av bröstcancer har sämre prognos än andra är det svårt att efter operation och primär handläggning av patienten avgöra vilka tumörer som kommer att vara de mest aggressiva. Ett mera individanpassat behandlingsbeslut skulle kunna användas om man på förhand kunde identifiera de bröstcancerpatienter som har stor sannolikhet att få en spridd cancersjukdom. Kan man dessutom utvärdera vilken behandling som är mest effektiv för respektive undergrupp och patient skulle det medföra kraftfullare behandling där det verkligen krävs men samtidigt skulle man undvika överbehandling av bröstcancerpatienter med bättre prognos.

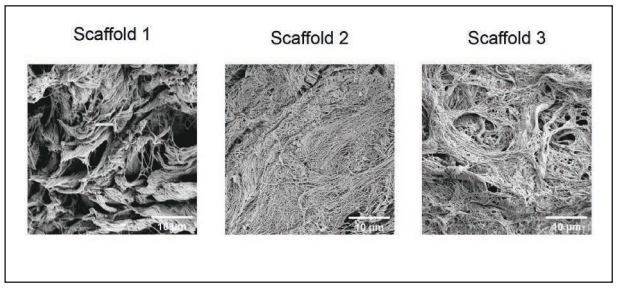
MIKROMILJÖN HAR STOR PÅVERKAN

Dagens läkemedelsbehandlingar för bröstcancer med exempelvis olika cytostatika och endokrinbehandlingar påverkar cancercellerna direkt och minskar på så sätt tumörbördan för patienterna. På liknande sätt tas många av dagens nya läkemedel fram genom att man skräddarsyr läkemedel mot molekylära mekanismer som är unika eller kritiska för cancercellerna. Man vet dock att omgivningen runt de enskilda tumörcellerna också har stor påverkan på deras egenskaper och den påverkar även hur tumörcellerna reagerar på olika behandlingar. Denna omgivning, även kallad mikromiljö, innefattar dels tumörens strukturella uppbyggnad som inkluderar den extracellulära matrisen, men också andra celltyper som finns i cancercellernas närhet såsom immunceller, fibroblaster, fettceller och epitelceller (Park et al. 2000). Mikromiljön påverkar också andelen av olika typer av cancerceller som alla har olika egenskaper. Vissa cancerceller delar sig snabbt, några migrerar och ett antal celler är mera behandlingsresistenta. Den sistnämnda gruppen av mera inaktiva och tåliga cancerceller kallas ibland cancerstamceller eftersom de kan inducera tumörväxt i bland annat djurmodeller. Cancerstamcellerna tros finnas i specifika mikromiljöer som bidrar till att de får sina unika egenskaper att överleva cellgifts- och strålningsbehandlingar. Mikromiljön kring cancercellerna förefaller således kraftfullt påverka olika canceregenskaper men i avsaknad av bra metoder att mäta effekten av mikromiljön används denna typ av information sällan i diagnostik eller vid utveckling av nya cancerbehandlingar.

Under de senaste åren har intresset ökat för att försöka utveckla olika konstgjorda tredimensionella (3D) cellodlingsmodeller som till skillnad från traditionell cellodling på tvådimensionella (2D) ytor bättre kan efterlikna in vivo-liknande förhållanden genom att återskapa interaktionerna mellan tumörcellerna och deras mikromiljöer. Problemet med dessa modellsystem, som ofta är skapade av syntetiska material, är att de väsentligt skiljer sig från hur den verkliga tumörmikromiljön ser ut och uppför sig. För att möta be-



Figur 1. Utveckling av ett nytt experimentellt system för att inkorporera tumör-specifika omgivningar i cellodling. Tumörbitar från patienter tvättas med detergentlösningar för att ta bort celler vilket resulterar i scaffolds. Standardiserade cellinjer odlas på scaffolds och skördas efter 21 dagar för att genomföra molekylära analyser och därmed undersöka effekten av specifika mikromiljöer på cellernas egenskaper.



Figur 2. Variation av scaffoldstruktur. Struktur hos tre olika scaffolds genom analys med svepelektronmikroskopi visar på likheter och skillnader mellan specifika scaffolds.

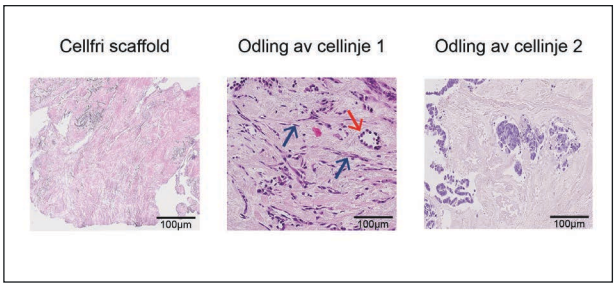
För att möta behovet av att bättre återskapa tumör-specifika omgivningar har vi därför utvecklat ett nytt experimentellt testsystem där vi använder oss av bröstcancervävnader från patienter.

hovet av att bättre återskapa tumör-specifika omgivningar har vi därför utvecklat ett nytt experimentellt testsystem där vi använder oss av bröstcancervävnader från patienter.

STUDIEN OCH TUMÖRSKELETTET

Då varje bröstcancer är unik i sig hypotiserade vi att även tumörens mikromiljö är unik och innehåller outnyttjad klinisk information om hur den specifika omgivningen påverkar canceregenskaper och progress till spridd sjukdom (Landberg et al. 2019). För att undersöka detta utvecklade vi en ny metod för att kunna odla standardiserade cancercellinjer i en patients egen cancermikromiljö. Metoden bygger på att man tvättar bort alla celler, inkluderande de ursprungliga cancercellerna, från den primära tumören och skapar ett intakt men cellfritt tumörskelett, även kallat scaffold. Genom att tvätta tumörerna stegvis med detergenter över en veckas tid försvinner cellerna medan de omgivande byggstenarna och strukturerna finns kvar intakta (Figur 1).

Elektronmikroskopiska studier av olika cellfria scaffolds visade både strukturella likheter och olikheter inom och mellan olika tumörskelett (Figur 2). När vi jämförde proteininnehållet i 15 cellfria scaffolds med hjälp av masspektrometri, identifierades två tydliga grupper som kunde kopplas till högre respektive lägre nivå av tumörgrad och celldelningsgrad hos originaltumörerna. Ett protein som var kopplat till lägre tumörgrad var periostin, och i en uppföljningsanalys av 455 bröstcancerprover visade det sig att mängden periostin var associerat till lägre celldelningsgrad i cancercellerna vilket validerar observationerna från cellfria scaffolds. Cancerceller som behandlades experimentellt



Figur 3. Infiltration av standardiserade cellinjer i cellfria tumörskelett. Immunohistokemi-analys av en cellfri scaffold samt av två scaffolds där olika typer av bröstcancerceller har odlats och växt in i strukturen. De två cellinjerna har olika kapacitet att infiltrera omgivningen. I cellinje 1 sker tydliga morfologiska förändringar där vissa celler får ett mera fibroblastlikt utseende (blå pilar) medan andra celler får ett mer endotellikt utseende (röd pil).

med periostin uppvisade även lägre kapacitet att förflytta sig och migrera in i sin omgivning.

Eftersom alla celler tvättats bort från scaffolds förväntade vi oss att de kvarvarande proteinerna i tumörskeletten i huvudsak skulle vara associerade till tumörens struktur och uppbyggnad. Trots detta hade enbart 33 utav 143 detekterade proteiner funktioner som var direkt kopplade till den så kallade extracellulära matrisen, som är en viktig strukturell del av mikromiljön (Lu, Waever and Werb. 2012), vilket indikerar att många proteiner som finns i tumörskelettet har andra funktioner än uppbyggnad av strukturen. Flera masspektrometri-identifierade proteiner visade sig dessutom vara kopplade till sekretion och utsöndring av

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

TVÅ DOSERINGSALTERNATIV FÖR KEYTRUDA® I MONOTERAPI

400 mg var 6:e vecka eller 200 mg var 3:e vecka

Dosering var 6:e vecka betyder så få som 8 infusioner per år*

Dosering för KEYTRUDA® som kombinationsbehandling är 200 mg var 3:e vecka

Stabiliteten för KEYTRUDA® efter spädning är 96 timmar i kylskåp och kan innefatta 6 timmar i rumstemperatur

Infusionstiden för båda doseringsalternativen är 30 minuter

*52 veckor/6=8.66 infusioner per år)

▼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 till Läkemedelsverket.

KEYTRUDA® (*pembrolizumab*) 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning; 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Monoklonal antikropp, PD-1-hämmare, Rx, EF. SPC 11/2019

Indikationer: KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för adjuvant behandling av vuxna: • efter total resektion av melanom som involverat lymfkörtlar. KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med: • avancerat (inoperabelt eller metastaserat) malignt melanom. • metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) i första linjen vars tumörer uttrycker PD L1 i ≥ 50 % av tumörcellerna och inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK. • lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC vars tumörer uttrycker PD L1 i ≥ 1% av tumörcellerna och som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim. • lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer; - som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi. • recidivierande eller metastaserad skivepitelcancer i huvud och hals (HNSCC) vars tumörer uttrycker PD-L1 i ≥ 50 % av tumörcellerna och som progredierat under eller efter avslutad platinabaserad kemoterapi. • metastaserad eller recidiverande inoperabel HNSCC i första linjen vars tumörer uttrycker PD L1 ≥ 1 enligt CPS. KEYTRUDA som kombinationsbehandling är indicerat för vuxna patienter med: • metastaserad icke-skivepitel NSCLC i första linjen vars tumörer inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK, med platinabaserad kemoterapi innehållande pemetrexed. • metastaserad NSCLC av skivepiteltyp i första linjens behandling med karboplatin och antingen paklitaxel eller nab-paklitaxel. • avancerad njurcellscancer (RCC) i första linjen med axitinib. • metastaserad eller recidiverande inoperabel HNSCC i första linjen med platinabaserad kemoterapi och 5 flurorouracil (5 FU), vars tumörer uttrycker PD L1 ≥ 1 enligt CPS.

Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Varningar och försiktighet: • Immunrelaterade biverkningar som förekommit i samband med behandling, inklusive allvarliga fall och fall med dödlig utgång, inkluderar pneumonit, kolit, hepatit, nefrit endokrinopatier (såsom binjurebarksvikt, hypofysit, typ 1-diabetes mellitus, diabetesketoacidos, hypotyreos och hypertyreos) och hudbiverkningar. Långvarig hormonell substitutionsbehandling kan vara nödvändig i fall av immunrelaterade endokrinopatier. • Allvarliga immunrelaterade hudbiverkningar har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab. Fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab. Om SJS eller TEN bekräftas ska pembrolizumab sättas ut permanent. • Pembrolizumab måste sättas ut permanent vid: - immunrelaterade grad 3 biverkningar som återkommer, - varje immunrelaterad grad 4 toxicitet, undantaget endokrinopatier som kontrolleras med hormonell substitutionsbehandling eller hematologisk toxicitet hos cHL-patienter. • Följande ytterligare kliniskt signifikanta, immunrelaterade biverkningar har rapporterats i kliniska studier eller efter godkännandet: uveit, artrit, myosit, myokardit, pankreatit, Guillain-Barrés syndrom, myastent syndrom, hemolytisk anemi, sarkoidos och encefalit. • Hos patienter som genomgått allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) har akut GVHD, inklusive GVHD med dödlig utgång, rapporterats efter behandling med pembrolizumab. • Vid urotelial cancer ska läkaren innan insättning av behandling överväga den fördröjda effekten av pembrolizumab hos patienter med sämre prognos som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi. • Vid användning av pembrolizumab i kombinationsbehandling för patienter med NSCLC, HNSCC och RCC är de observerade biverkningsfrekvenserna högre, vilket speglar bidragen från var och en av komponenterna.

Interaktioner: Inga formella farmakokinetiska interaktionsstudier har utförts med pembrolizumab. Eftersom pembrolizumab elimineras från cirkulationen genom katabolism förväntas inga metabola läkemedelsinteraktioner. Användning av systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel före start av pembrolizumab bör undvikas på grund av potentiell påverkan på pembrolizumabs farmakodynamiska aktivitet och effekt. Kortikosteroider kan dock användas som premedicinering när pembrolizumab används i kombination med kemoterapi, som antiemetiskt profylax och/eller för att minska biverkningar relaterade till kemoterapi.

För fullständig information se www.fass.se

MSD
INVENTING FOR LIFE

msd.se 08-5871 35 00

Copyright© 2020 Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB.
SE-KEY-00056 04/2020

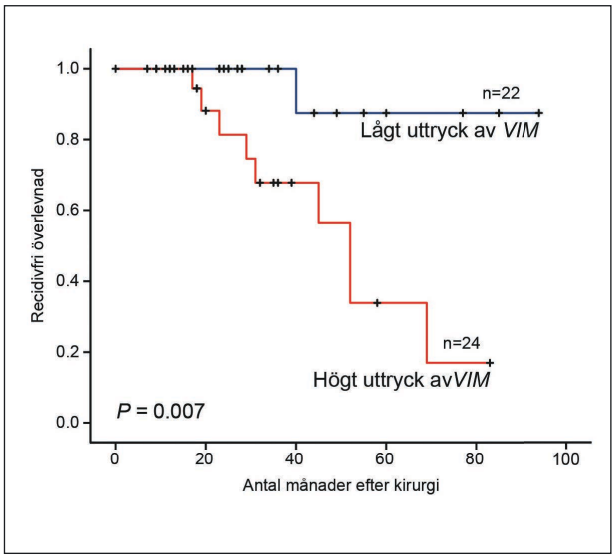
MSD ONKOLOGI

proteiner, vilket visar att kommunikation mellan celler kraftfullt påverkas av cancerns mikromiljö.

ANPASSAR SIG TILL OMGIVNINGEN

Nästa steg var att undersöka hur cancercellerna förändrades av att växa i olika scaffolds. Genom att odla standardiserade cancerceller i scaffolds och sedan studera hur de växte kunde vi observera att celler som introducerats i scaffolds växte in i vävnaderna och anpassade sig till varje unik strukturell omgivning (Figur 3). Cancercellerna som växte i tumörskeletten ändrade form, utseende och blev lik verklig tumörvävnad. För att bättre förstå hur cancercellerna anpassade sig till den nya scaffold-omgivningen studerade vi också hur genuttrycket förändrades. Genom att fokusera analyserna på viktiga cancerrelaterade processer kunde vi visa att celler som vuxit i tumörskeletten under 3 veckor ökade uttrycket av cancerstamscells-relaterade gener och minskade uttrycket av celldelningsgener jämfört med celler som vuxit i traditionell 2D-odling. Proteinanalyser och olika funktionella tester verifierade också att cancerceller som odlats i scaffolds fick ökade cancerstamcellsegenskaper med lägre celldelningsgrad. Genom att analysera genuttrycket på hundratals enskilda cancerceller kunde vi även konstatera att celler som odlats i scaffolds skilde sig tydligt från 2D-odlade celler, men att det också fanns stora variationer i genuttrycket mellan enskilda cancerceller som odlats i scaffolds, vilket indikerade att mikromiljöerna är unika och specifika för bröstcancer.

Eftersom det finns andra modellsystem för cancer jämförde vi också scaffold-metoden med exempelvis djurmodeller och artificiellt framtagna tillväxtsystem. Omfattande genuttrycksanalyser visade att cancerceller som odlats i scaffolds påminde om tumörer som bildats genom att samma standardiserade cellinjer injicerats i möss, vilket stöder antagandet att scaffolds är en relevant modell för att skapa en in vivo-liknande tumörtillväxt som efterliknar människokroppen. För att belysa om scaffolds påminner om andra 3D-baserade odlingsmodeller, jämförde vi genuttrycket av scaffoldodlade celler med genuttrycket av celler som odlats i 3D-utskrivna matriser gjorda av biomaterialet alginat. Genuttrycksprofilerna hos celler odlade i scaffolds respektive 3D-utskrivna tumörer var till viss del lika, vilket tyder på vissa generella effekter av 3D-odlingar. Det fanns dock även tydliga skillnader mellan systemen vilket bevisar att den specifika uppbyggnaden och kompositionen av tumörskelettet är viktig.



Figur 4. Prognostisk information finns i bröstcancerscaffolds. Överlevnadsanalys för 46 olika scaffolds med klinisk uppföljningsdata visar att det går att särskilja scaffolds som kommer från patienter som fått återfall och de som inte har fått det. Figuren visar att cancerceller som växt i scaffolds från patienter som inte fått återfall får ett lägre genuttryck av migrationsmarkören vimentin än i cellerna som växt i scaffolds från patienter med en sämre prognos.

> ***Modellsystemet som visar hur aggressiv en viss canceromgivning är kan således användas som komplement till andra diagnostiska och prognostiska tester för att optimalt kunna identifiera aggressiva tumörer redan på ett tidigt stadium.***

Eftersom vi observerade stora variationer mellan olika patienters scaffolds ville vi också undersöka om det fanns några kopplingar mellan resultaten från varje bröstcancerscaffold och hur aggressiv cancersjukdomen var för varje patient. Genom att analysera och tillverka scaffolds från bröstcancervävnad från en biobank av frysta prover och sedan jämföra scaffoldresultaten med klinisk information, kunde vi visa att det fanns en koppling mellan exempelvis tumörrecidiv och specifika förändringar i genuttryck hos cancercellerna som fått växa i de olika bröstcanceromgivningarna. Detta syntes tydligast för migrationsmarkören vimentin, där kraftig påverkan på denna gen var kopplat till aggressiv cancersjukdom och dålig prognos (Figur 4). Våra data visar därmed att det finns information lagrad i tumörens mikromiljö som kan relateras till patientens kliniska sjukdomsutveckling och att denna aktivitet kan mätas med vår nya scaffoldmetodik.

VAD KAN MAN GÖRA MED SYSTEMET?

Sammanfattningsvis visar vår studie på vikten av att använda den annars förbisedda informationen från patientens unika tumörmikromiljö. Våra resultat visar att standardiserade cancercellinjer som odlas i cellfria patientscaffolds ändrar sina egenskaper på ett patient-unikt sätt. Dessa förändringar är även kopplade till klinisk relevant information. Modellsystemet som visar hur aggressiv en viss canceröm-

Patienten kan injicera själv

Just nu är det extra klokt att stanna hemma.

Just nu, och ett tag till fram över, är det tyvärr ingen bra idé att mötas eller träffas i större grupper.

Alla injektioner som patienten själv kan utföra (eller med hjälp av närstående) i hemmet har därför fler fördelar än vanligt.

Med **Somatuline® Autogel®**, som har indikation för behandling av olika neuroendokrina tumörer, kan patienten självmedicinera, eftersom injektionen ges subkutant.

Den förfyllda sprutan gör det enkelt att få kontroll över behandlingen.

Faktum är att den okomplicerade injektionen kan frigöra tid för både patient och vårdpersonal jämfört med alternativ behandling.[1-5]

Dessutom föredrar sjuksköterskor den nya sprutan framför andra alternativ.[6]

Så egentligen, **Somatuline® Autogel®** är en smart lösning oavsett om patienten sköter sin behandling själv eller tar hjälp av vården.

Livet väntar inte.
Så varför krångla till det?

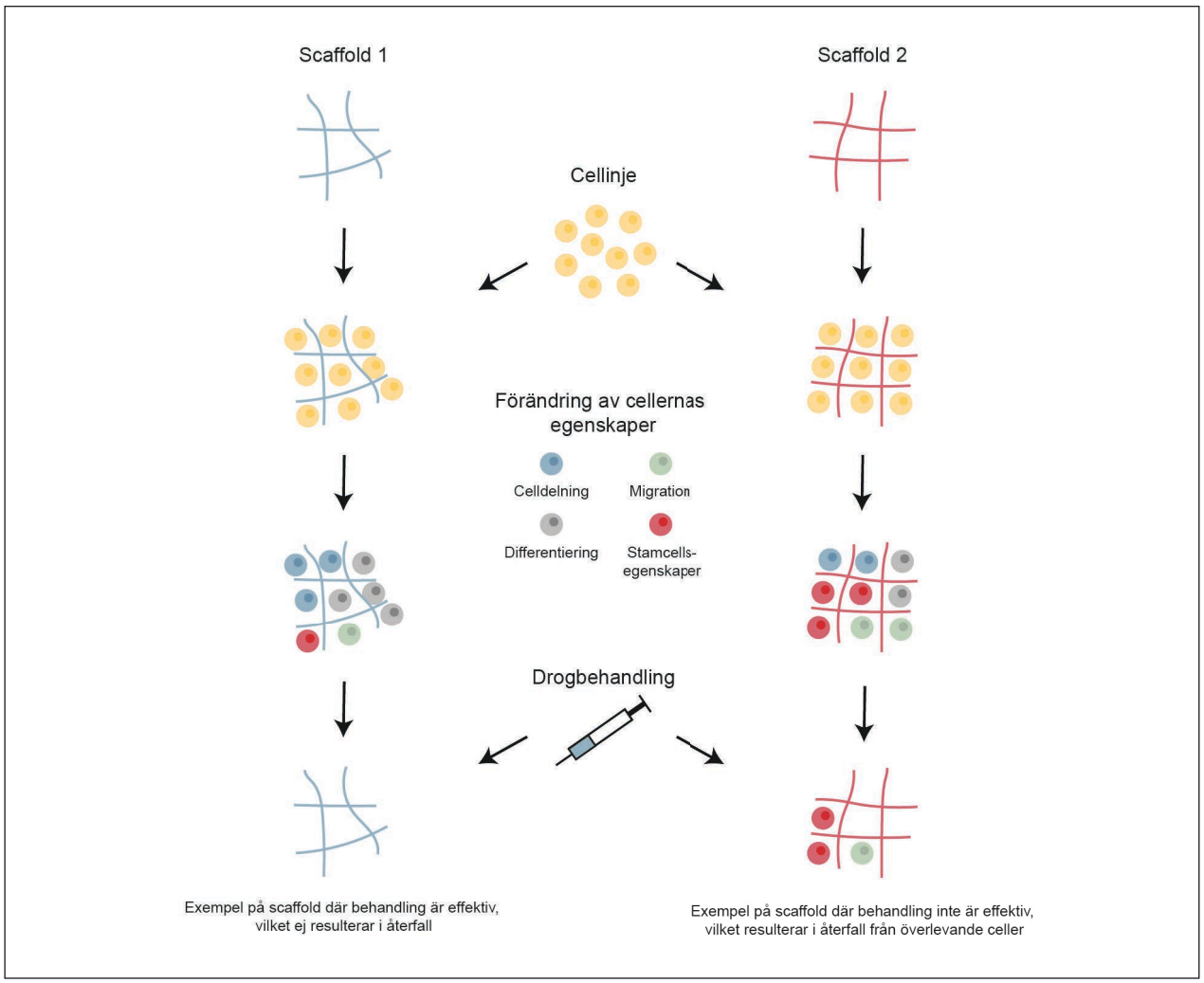
Somatuline® autogel®
lanreotide

Referenser: 1. Adelman DT et al. Med Devices 2012;5:103–9. **2.** Salvatori R et al. Pituitary 2010;13(2):115–22. **3.** Ström et al. Patient Preference and Adherence 2019:13 1799–1807. **4.** Somatuline® Autogel® injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, Produktresumé 2020-02-28. **5.** Sandostatin® LAR® pulver och vätska till injektionsvätska, suspension, Produktresumé 2019-04-16. **6.** Adelman et al. Adv Ther (2020) 37:1608–1619.

Somatuline® Autogel® *(lanreotid)* injektionsvätska, lösning i förfylld spruta med automatiskt nålskydd 60 mg, 90 mg och 120 mg. Somatuline Autogel är en tillväxthormonhämmare 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. Det har förekommit rapporter om gallsten som resulterar i komplikationer, inklusive kolecystit, kolangit och pankreatit, Om komplikationer av kolelitiasis misstänks, avbryt behandling med lanreotid och behandla på lämpligt sätt. Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. (Rx; (F); SPC februari 2020). För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se.

IPSEN
Innovation for patient care

SOM-SE-000187-MAY-2020



Figur 5. Bröstcancerscaffolds kan användas för framtida drogtester. Egenskaperna hos cancercellerna som odlats i scaffolds förändras i relation till mikromiljön. Varje tumör är unik vilket innebär att cancercellerna som odlas i testsystemet kommer att bli delvis patientanpassade. Detta kan användas för att skräddarsy varje patients behandling samt för att utvärdera nya droger.

givning är kan således användas som komplement till andra diagnostiska och prognostiska tester för att optimalt kunna identifiera aggressiva tumörer redan på ett tidigt stadium. Metoden kan också användas för att testbehandla en patientscaffold med olika etablerade cancerbehandlingar för att optimalt kunna identifiera den mest effektiva behandlingen för varje enskild patient. Då varje tumör kan delas upp i flera mindre delar kan många droger testas simultant för att studera deras effekt och att rätt läkemedel identifieras för den specifika tumören.

Scaffolds kan i framtiden även användas för att studera nya experimentella behandlingars nytta i ett in vivo-liknade tillväxtsystem där man tar hänsyn till viktiga variationer mellan olika patienter (Figur 5). Scaffold-systemet kommer också att kunna användas som en plattform för att utveckla nya behandlingar inom cancer generellt, vilket kan öka precisionen och mångfalden av cancerläkemedel. Mängden djurförsök i utvecklingsarbetet kring cancerläkemedel kan också minskas eftersom scaffolds är ett in vivo-liknande screenings- och valideringssystem som annars bara djurförsök kan erbjuda.

Fotnot: Denna studie utfördes vid Göteborgs Universitet i samarbete med Paul Fitzpatrick, Pauline Isakson, Joakim Karlsson, Erik Larsson, Andreas Svanström, Svanheidur Rafnsdottir, Emma Persson, Daniel Andersson, Jennifer Rosendahl, Parmida Ranji, Pernilla Gregersson, Ylva Magnusson, Sarunas Petronis (RISE) och Joakim Håkansson (RISE), tillsammans med Proteomic Core Facility vid Göteborgs Universitet, samt Patologi- och Kirurgmottagningen vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Studien har fått stöd från BioCARE, Cancerfonden, VINNOVA och Vetenskapsrådet.

REFERENSER

Landberg, G., Fitzpatrick, P., Isakson, P., Jonasson, E.,..Ståhlberg, A. (2019). Patient-derived scaffolds uncover breast cancer promoting properties of the microenvironment. Biomaterials, doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119705

Cancer i siffror. (2018) Socialstyrelsen

Park, C., Bissell, M., Barcellos-Hoff, M. (2000) The influence of the microenvironment on the malignant phenotype, Mol. Med., doi.org/10.1016/S1357-4310(00)01756-1

Lu, P., Weaver, V., Werb, Z. (2012) The extracellular matrix: A dynamic niche in cancer progression. Journal of Cell Biology, doi.org/10.1083/jcb.201102147

ANNA GUSTAFSSON, DOKTORAND, SAHLGRENSKA CANCER CENTER, GÖTEBORGS UNIVERSITET, ANNA.GUSTAFSSON.3@GU.SE

EMMA JONASSON, PHD, SAHLGRENSKA CANCER CENTER, GÖTEBORGS UNIVERSITET, EMMA.JONASSON@GU.SE

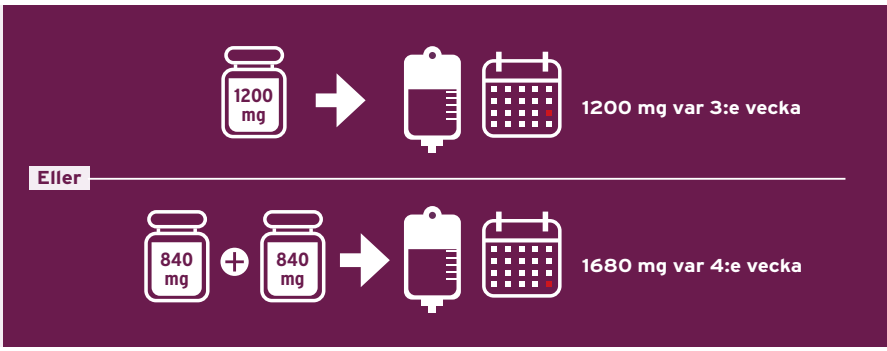
GÖRAN LANDBERG, PROFESSOR, SAHLGRENSKA CANCER CENTER, GÖTEBORGS UNIVERSITET, GORAN.LANDBERG@GU.SE

ANDERS STÅHLBERG, DOCENT, SAHLGRENSKA CANCER CENTER & WALLENBERG CENTER FÖR MOLEKYLÄR OCH TRANSLATIONELL MEDICIN, GÖTEBORGS UNIVERSITET; KLINISK GENETIK OCH GENOMIK, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, ANDERS.STAHLBERG@GU.SE

Roche

Möjlighet till förlängt doseringsintervall för TECENTRIQ (atezolizumab) som monoterapi

Vi påminner om möjligheten att ge TECENTRIQ som monoterapi var 4:e[1] vecka istället för var 3:e[2], vilket kan underlätta för sjukvård och patient.



I RCCs tillfälliga rekommendationer gällande utredning och behandling av lungcancer under pågående Coronapandemi, rekommenderas bland annat att immunterapi som monoterapi skall ges med så långa cykelintervall som möjligt.[3]
Regimen "atezolizumab var 4:e vecka" finns beskriven i Nationella Regimbiblioteket.[4]

1. Produktresumé Tecentriq 840 mg. fass.se **2**. Produktresumé Tecentriq 1200 mg. fass.se
3. RCC i Samverkan 200414. www.cancercentrum.se/samverkan/covid-19/avvikelser-i-behandlingsrekommendationer **4**. Regimbiblioteket.se

TECENTRIQ® atezolizumab

TECENTRIQ®▼(atezolizumab) PD-L1 hämmare, L01XC32 (Rx, EF)

Indikationer: Icke-småcellig lungcancer (NSCLC): Monoterapi vid behandling av lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC efter tidigare behandling med kemoterapi. Patienter med EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC bör också ha fått målstyrd behandling innan de behandlas med Tecentriq; I kombination med bevacizumab och karboplatin/paklitaxel som första linjens behandling vid metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp. Hos patienter med EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC först efter behandlingssvikt på målstyrd terapi; I kombination med nab-paklitaxel och karboplatin som första linjens behandling vid metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp som är negativ för EGFR och ALK. Småcellig lungcancer (SCLC): I kombination med karboplatin och etoposid som första linjens behandling vid utbredd SCLC. Trippelnegativ bröstcancer (TNBC): I kombination med nab-paklitaxel som första linjens behandling vid lokalt avancerad eller metastaserad, icke-resekterbar TNBC med ett PD-L1 uttryck ≥1%. Urotelialt carcinom: Monoterapi vid lokalt avancerad eller metastaserad urotelialt carcinom (UC) efter tidigare behandling med platinuminnehållande kemoterapi eller då cisplatin inte anses lämpligt, och då med tumörer som har ett PD-L1-uttryck ≥ 5 %. **Kontraindikationer**: Överkänslighet mot atezolizumab eller mot något hjälpämne i läkemedlet. **Varningar och försiktighet:** Immunrelaterade biverkningar, vilka kan inträffa efter sista dosen Tecentriq. Inför behandling med Tecentriq i kombination med andra läkemedel bör de kombinerade riskerna noga övervägas innan behandlingen inleds. **Förpackningar**: Koncentrat till infusionsvätska, lösning 1200 mg respektive 840 mg atezolizumab. De båda produktresuméerna uppdaterades senast 2020-02-13.. För fullständig information se www.fass.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. Se avsnitt biverkningar på fass.se, om hur man rapporterar biverkningar. Rapporteringen ska göras till Läkemedelsverket www.lakemedelsverket.se eller direkt till Roche på sverige.safety@roche.com eller via 08 - 726 12 00.

Roche AB, 08-726 12 00, www.roche.se

M-SE-00000360 juni 2020

Patientöversikter

– så ger de överblick och blir ett stöd

Ett beslutsstöd med möjlighet att få en överblick av patientens hela sjukdoms- och behandlingshistorik. Ett verktyg som används tillsammans med journalen i mötet, mötet mellan patientens och vårdens medarbetare – och i olika möten på kliniken där överblick som patientöversikten ger är ovärderlig för att snabbt kunna sätta sig in i den enskilde patientens situation och historik.

Ambitionsnivån för projektet ”Införande av patientöversikter i cancervården” är hög och tar sikte på att etablera en nationellt enhetlig infrastruktur som samlar in och åskådliggör komplexa data för att erbjuda stora mervärden i den kliniska verksamheten, för patienter, och för forskning och vårdutveckling. Projektet bedrivs 2018–2021 inom ramen för regionala cancercentrum (RCC) och involverar arbetsgrupper för åtta cancerdiagnoser.

Projektet är i sig resultatet av många års förarbeten och förstudier där flera eldsjälar drivit på för att möjliggöra att projektet kan genomföras. Baserat på utformningen av de patientöversikter som utvecklades inom dessa första områden – och som utvecklats vidare efter test och användning i ett flertal kliniker – har en generisk modell för patientöversikter för cancerdiagnoser tagits fram. Först ut för att diagnosanpassa den generiska modellen var en arbetsgrupp inom bröstcancer. I en kommande artikel beskrivs hur länskliniken i Jönköping, som första klinik har implementerat och använt systemet sedan hösten 2018.

Projektet och förstudierna har möjliggjorts genom finansiering från Swelife (Vinnova) och Sjöbergstiftelsen. I projektets styrgrupp ingår, utöver representanter från diagnosgrupperna, bland annat patientrepresentanter, verksamhetschefsgruppsföreträdare (onkologi), företrädare från Läkemedelsverket och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, industriföreträdare och forskningsföreträdare.

ÅTTA CANCERDIAGNOSER

I det pågående projektet[1], som startades 2018, bedrivs arbetet för att diagnosanpassa den generiska patientöversiktsmodellen för åtta cancerdiagnoser. Bland dessa åtta även de tre diagnoser (lungcancer, njurcancer och prostatacancer) som tidigare utvecklat och implementerat pilotpatientöversikter. I projektet ingår migrering (överflyttning) av information från de tidiga patientöversikterna över till den nya riska modellen för patientöversikterna ska kunna utvecklas kontinuerligt för att kunna vara det verktyg som vården efterfrågar och behöver.

> ***Under 2020 kommer de första versionerna för samtliga åtta diagnosers patientöversikter att byggas upp, testas och sättas i drift.***

NATIONELLT PROJEKT

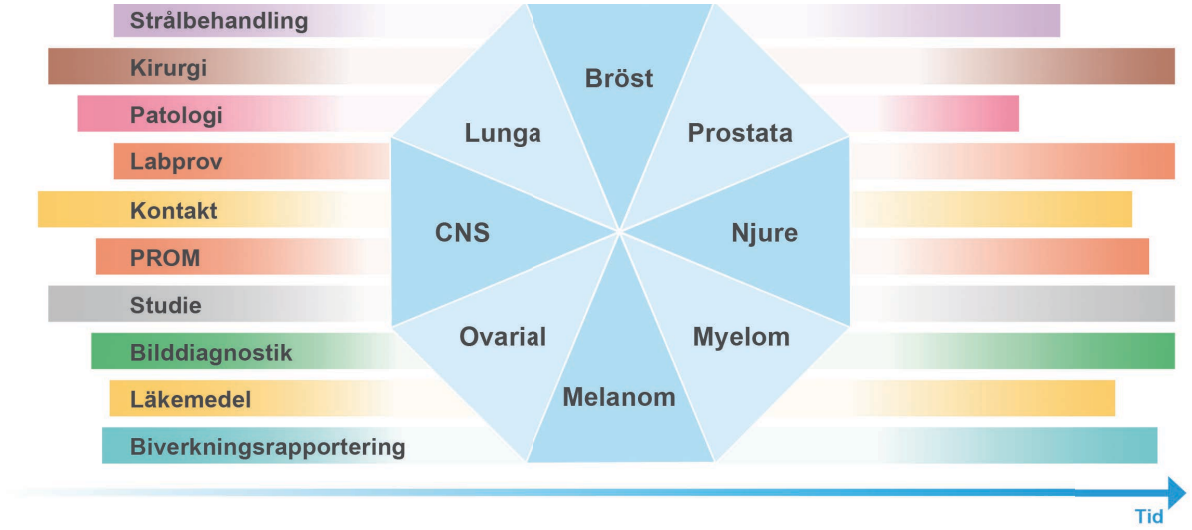
Under åren 2016–2017 bedrevs ett flertal förstudier för att undersöka möjligheter och förutsättningar för att utveckla patientöversikter (även kallat beslutsstöd eller realtidsregister) i cancervården. Förstudierna granskade såväl juridiska som tekniska och organisatoriska förutsättningar. En god grund för de tekniska förutsättningarna fanns redan på plats i form av den tekniska plattformen INCA, informationsnätverk för cancervården, som är den nationella IT-plattform som bland annat hanterar de nationella kvalitetsregistren inom cancerområdet. INCA har varit i drift sedan 2007 och drivs och utvecklas gemensamt av landets regionala cancercentrum tillsammans med registercentrum Norr och Väst. INCA, som redan finns implementerad på landets kliniker, befanns också vara möjlig att utveckla för att också kunna härbärgera patientöversikter. Behovet att utreda de juridiska förutsättningarna för patientöversikter var också helt centrala för att kunna starta ett projekt. Under 2017

för vårdpersonal och patienter

modellen. För alla åtta diagnoser finns diagnosarbetsgrupper med kliniker som definierat behovet av utformningen för den specifika diagnosen. Under 2020 kommer de första versionerna för samtliga åtta diagnosers patientöversikter att byggas upp, testas och sättas i drift. I slutet av april genomfördes den första driftsättningen, då patientöversikterna för njurcancer, malignt melanom samt bröstcancer startades. Näst på tur är lungcancer. Projektet innebär en nära dialog över diagnosområdena, allt för att den genomförde Manolis Nymark en ”Laglighetsprövning av realtidsregister inom cancervården”[2] som utgjort förutsättningarna för hur systemet sedan byggts upp.

AUTOMATISERAD DATAÖVERFÖRING

En del av utvecklingen av patientöversikterna har också inneburit utveckling av ett ledningssystem för att kunna motsvara kraven för ett Nationellt Medicinskt Informationssystem. Under hösten 2019 registrerades systemet hos



Läkemedelsverket som är tillsynsmyndighet. En viktig del i arbetet med utvecklingen av patientöversikter har varit att möjliggöra automatiserad överföring av data från patientöversikterna till de nationella kvalitetsregistren. Detta är en stor fördel med systemet och med projektet, att det strukturerar upp vårdinformation som sedan kan överföras till de nationella kvalitetsregistren. Detta möjliggör i sin tur att de nationella kvalitetsregistren blir stärkta i sin möjlighet att användas för utveckling av nya behandlingsstrategier, forskning, utveckling och uppföljning av nya läkemedel, kunskap om biverkningar samt som beslutsunderlag för att främja jämlik vård. I projektet ingår också arbete med semantiskt interoperabilitet. Det innebär att innehållet (variablerna) i patientöversikterna struktureras och hanteras enligt internationella och nationella standarder. Detta görs för att möjliggöra att innehållet (data) i patientöversikterna ska kunna kopplas samman med data och struktur i andra vårdsystem. I projektet ingår utvecklingsarbete för att möjliggöra kopplingar mot såväl de nya vårdinformationssystemen som till Ineras tjänsteplattform.

TESTAS I FLERA STEG

Under 2019 etablerades arbetsgrupper för de åtta diagnoser som ingår i projektet. Utifrån den generiska modellen för patientöversikter utvecklades sedan beskrivningar av respektive patientöversikt för de åtta diagnoserna (se bild).

När patientöversikten sedan utvecklats på den tekniska plattformen, testas den i flera steg för att säkerställa att den fungerar som tänkt. I arbetet ingår även dokumentation av systemet inklusive framtagande av manual. Information om respektive diagnos patientöversikt finns nu tillgänglig på RCCs webbsida (cancercentrum.se.[3]). På webbsidorna finns också information om kontaktpersoner för respektive patientöversikt. Kontaktpersoner är de nationella diagnoskoordinatorer som rekryterats till projektet. Diagnoskoordinatorerna kommer under projektet att fungera som stöd, både för arbetsgruppen och för kliniker som implementerar patientöversikterna. Under 2020 kommer samtliga åtta diagnoser patientöversikter finnas utvecklade och testade. Det innebär att diagnoskoordinatorerna står redo för att stödja kliniker runt omkring i hela landet för att implementera verktyget. Intresserade kliniker ombeds att kontakta diagnoskoordinatorerna.

MÖTTS AV STORT INTRESSE

Intresset för patientöversikterna har varit stort. Samtliga diagnoser som tillfrågades tackade ja till att medverka, och ytterligare har anmält intresse. Projektets upplägg bygger också på att ytterligare diagnoser ska kunna erbjudas möjlighet att utveckla patientöversikter så effektivt och enkelt som möjligt efter projektets slutförande, där man kan dra nytta av de erfarenheter, strukturer och arbetssätt som etablerats. Formatet för patientöversikterna innebär också etablering av en struktur som möjliggör fortsatt utveckling. Det är också tydligt att ju mer man ser de möjligheter som patientöversikterna redan idag erbjuder – desto mer förslag för ytterligare utveckling kommer fram. Utöver intresset att utveckla patientöversikter för fler diagnoser finns förslag om koppling till ytterligare teknik, utveckling av utseende, koppling till andra system (som till exempel innehåller information om genomik respektive biobanker) samt aktivt stöd med behandlingsrekommendationer.

Regionala cancercentrums nationella organisation garanterar också att utvecklingen kan göras i en nationell kontext. Projektet har kontinuerlig dialog med såväl regionala som nationella aktörer. Det finns en framtidstro i det här projektet som borgar för utveckling av svensk cancervård på ett sätt som känns oerhört stimulerande och som stärker arbetet med en jämlik och kunskapsbaserad cancervård.

Mer om arbetet med patientöversikter i nästa nummer!

”En viktig del i arbetet med utvecklingen av patientöversikter har varit att möjliggöra automatiserad överföring av data från patientöversikterna till de nationella kvalitetsregistren. Detta är en stor fördel med systemet och med projektet, att det strukturerar upp vårdinformation som sedan kan överföras till de nationella kvalitetsregistren.

REFERENSER:

1. https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/patientoversikter/inforandeprojekt/

2. https://swelife.se/wp-content/uploads/2018/10/PM_Laglighetsprövning-av-realtidsregister-i-cancervården_slutversion..pdf

3. https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/patientoversikter/

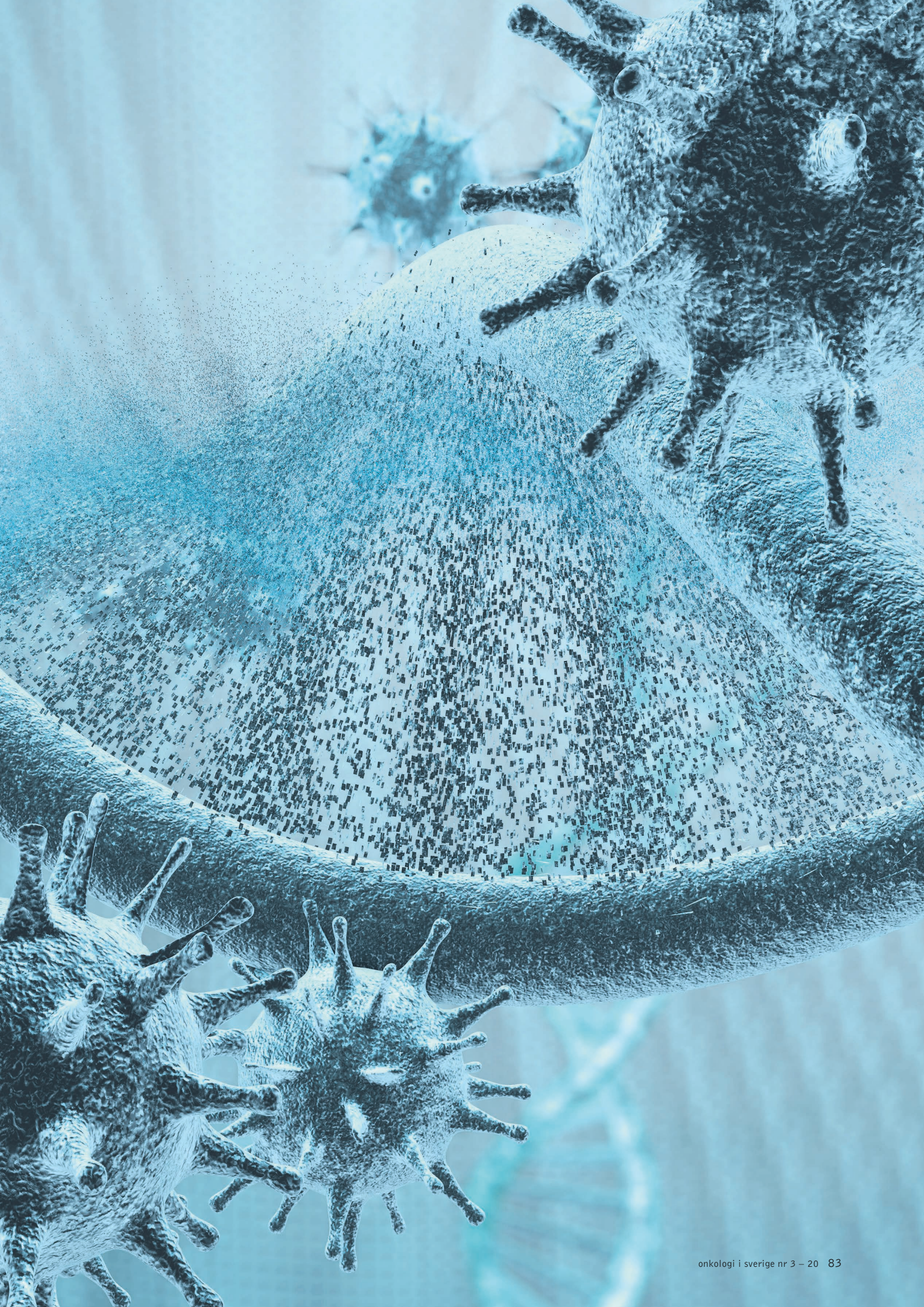
MARIA SÖRBY, PROJEKTLEDARE FÖR DET NATIONELLA PROJEKTET OCH ANSTÄLLD VID RCC UPPSALA ÖREBRO, MARIA.SORBY@RCCUPPSALAOREBRO.SE

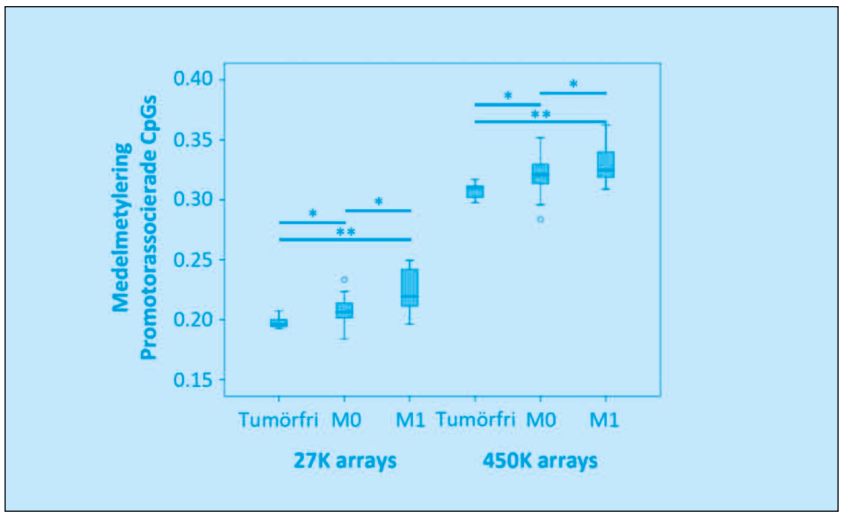
Risk för **spridd njurcancer** bedöms med **DNA-markör**

Det är möjligt att förutsäga risken för att njurcancer ska spridas utanför njuren genom att analysera skillnader i så kallad DNA-metylering i tumören vid diagnos. Det visar en ny avhandling som här sammanfattas av **Emma Andersson-Evelönn**, forskare vid Institutionen för medicinsk biovetenskap och Institutionen för kirurgisk och perioperativ vetenskap vid Umeå universitet.

Klarcellig njurcancer är den vanligaste formen av njurcancer och drabbar årligen cirka 1 000 personer i Sverige[1]. Till riskfaktorerna för att utveckla njurcancer hör manligt kön, rökning, övervikt, hypertoni och kronisk njursjukdom[2]. Den klassiska symtomtriaden associerad med njurcancer är hematuri, flanksmärta och en palpabel massa i buken för lokalen av njuren. Symtomgivande tumörer har blivit alltmer ovanliga när njurcancer ofta upptäcks accidentellt när patienter undersöks med datortomografi (DT), magnetkameraundersökning (MRT) eller ultraljud med annan frågeställning än njurcancer. Detta har lett till att andelen metastaserade tumörer vid diagnos har sjunkit till under 20 procent i Sverige. Är sjukdomen lokal vid diagnos är prognosen god med över 90-procentig femårsöverlevnad, men trots tidig upptäckt och icke-metastaserad sjukdom vid diagnos riskerar upp till 30 procent av patienterna att drabbas av tumörprogression. En utmaning är att identifiera dessa patienter för att ge dem de bästa förutsättningarna för god livskvalitet och förbättrad prognos.

Alla patienter behandlas efter det Nationella vårdprogrammet för njurcancer, det inkluderar partiell eller radikal nefrektomi och vid behov systemisk behandling vid tumörspridning. Partiell nefrektomi innebär att endast den drabbade delen av njuren avlägsnas, detta är möjligt om tumören är liten och används för att spara njurfunktion. Om det på DT är tecken till tumöröverväxt till binjure eller lymfkörtlar, eller om detta upptäcks vid operation, evakueras även dessa. Patienter som har metastaserad sjukdom vid diagnos gynnas ofta av att primärtumören evakueras och även i vissa fall me-





Figur 1.

tastaser. Utöver detta behandlas patienter med systemisk behandling med tyrokinkinashämmare, mTOR-hämmare och immunterapi[1]. Ingen av de tilläggsbehandlingar som används till metastaserad sjukdom har visat sig gynna patienter med icke-metastaserad sjukdom och hög risk för tumörprogression.

vilket gynnar tumörtillväxt. Flera studier har identifierat metyleringsförändringar som del i tumörutvecklingen i flertalet cancertyper inklusive klarcellig njurcancer[4], en svårighet är att reproducera resultatet från dessa studier i nya kohorter. En review av Joosten et al., (2019) sammanställde ett flertal av

”DNA-metylering är en av de mest välstuderade epigenetiska förändringarna som styr genuttryck och spelar en viktig roll i vävnadsspecifikt genuttryck.

DNA-METYLERING – VIKTIG ROLL

DNA-metylering är en av de mest välstuderade epigenetiska förändringarna som styr genuttryck och spelar en viktig roll i vävnadsspecifikt genuttryck. Metyleringen sker främst på kvävebasen cytosin som är belägen bredvid ett guanin, ett så kallat CpG site (CpGs). Genom att förändra mönstret av DNA-metylering påverkas packningen av DNA och möjligheten för transkriptionsfaktorer att binda in och antingen aktivera eller inaktivera genexpression [3].

Förändringar i DNA-metylering har visat sig spela en viktig roll i både tumörutveckling och progression genom att exempelvis inaktivera tumörsuppressorgener och aktivera onkogener

de publicerade biomarkörerna för klarcellig njurcancer och rekommendationen av den studien var att kombinera ett större antal gener och/eller CpGs för att prediktera prognos[5].

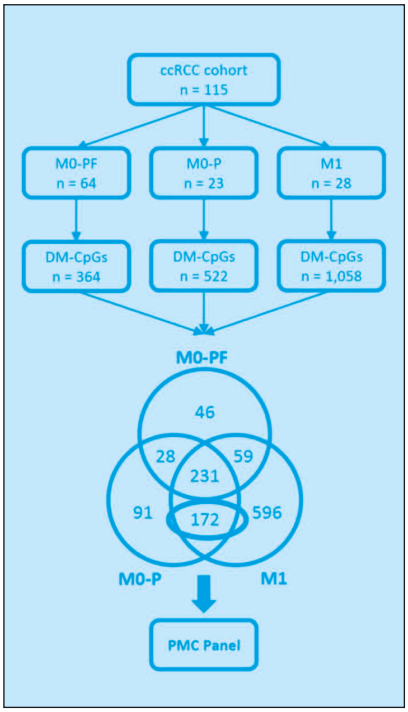
I vår studie har DNA-metylering analyserats med hjälp av metyleringsarrayer (HumanMeth27K Bead Arrays and HumanMethylation450K BeadChip Arrays från Illumina Inc., Sand Diego, USA) i två kohorter av patienter. De olika metyleringsarrayerna skiljer sig i fördelning av CpGs och distributionen över genomet och därför har vi valt att fokusera analysen på promotorassocierade CpGs. Vi har kunnat identifiera en korrelation mellan ökad grad av metylering och sämre prognos

med en signifikant stegvis ökning av metyleringsgrad från tumörfri vävnad, via icke-metastaserade tumörer till metastaserade tumörer som har den högsta metyleringsgraden (figur 1)[6,7]. Hierarkisk klusteranalys kan användas för att klassificera tumörer efter likheter och skillnader i DNA-metylering, detta ledde till en uppdelning av prover i två distinkta grupper med skillnad i metyleringsgrad, tumörstorlek, fördelning av metastaserade och icke-metastaserade tumörer samt risken för tumörprogression.

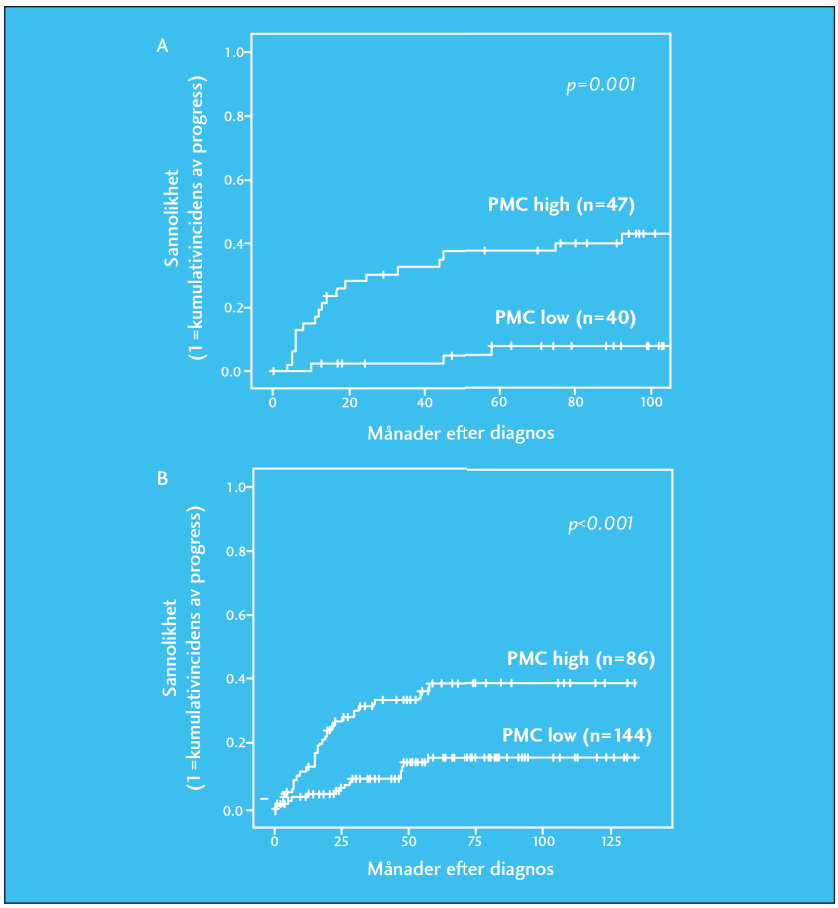
SÅ DELADES FALLEN UPP

115 tumörer som inkluderades i vår studie delades upp i icke-metastaserade tumörer utan progress (M0-PF), icke-metastaserade tumörer som får progress (M0-P) och metastaserade tumörer (M1). För varje grupp identifierades de CpG sites som hade en förändrad metylering mot normal vävnad i minst 70 procent av tumörerna. Likheter och skillnader i metylering identifierades med hjälp av ett Venn-diagram och de CpGs som var gemensamt förändrade i Mo-P och M1 inkluderades i en ’Promoter Methylation Classifier’ (PMC) panel (figur 2).

För de 172 CpGs som inkluderades i PMC-panelen beräknades ett medel-



Figur 2.



värde för varje patient och en cut-off med hjälp av en receiver operating characteristic (ROC) curve och ett Youden Index för att skilja mellan PMC high och PMC low. Icke-metastaserade tumörer klassificerades till PMC low eller PMC high i vår cohort samt i en publikt tillgänglig cohort, TCGA-KIRC. I båda cohorterna var det signifikant fler patienter med progress av sin tumörsjukdom i PMC high jämfört med PMC low (figur 3). PMC-panelen är även signifikant kliniskt relevant i en multivariat analys som inkluderar PMC status, TNM, morfologisk grad, ålder och kön [7].

Pågående forskning visar att en kombination av metyleringsförändringar tillsammans med kliniska faktorer ytterligare kan förbättra prediktionen av huruvida en icke-metastaserad tumör vid diagnos kommer att få progress.

Även om man ser en koppling mellan högre nivåer av metylering och tu-

Figur 3.

Ett enda klick för rätt och säker läkemedelsanvändning

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se

www.medicininstruktioner.se
Medicininstruktioner Sverige AB

medicin instruktioner.se

mörutveckling i klarcellig njurcancer är det inte aktuellt att behandla metastaserad sjukdom med demetylerare. 5-azacytidine och 5-aza-2-deoxycidtidine är två demetylerare som framgångsrikt har introducerats i behandling av myelodysplastiskt syndrom och akut myeloisk leukemi (AML) men de har inte samma positiva inverkan på prognos vid behandling av solida tumörer[8].

från Illumina Inc. för genetiska analyser. Metyleringsarrayer används idag för att diagnostisera CNS-tumörer som är svårbedömda histologisk[11], detta gör att implementering av andra diagnostiska paneler för andra tumörsjukdomar inte behöver vara omöjligt även om det krävs bioinformatisk kunskap för att sätta upp dessa metoder.

Sammanfattningsvis: genom att analysera DNA-metylering i klarcellig njurcancer i samband med diagnos/nefrektomi kan risken för tumörprogression av icke-metastaserad sjukdom bedömas. De patienter som klassificeras som hög risk för progress kan gagnas av att följas mer intensivt för att tidigt diagnostisera eventuella metastaser och i framtiden vara målgrupp för adjuvant behandling.

”De patienter som klassificeras som hög risk för progress kan gagnas av att följas mer intensivt för att tidigt diagnostisera eventuella metastaser och i framtiden vara målgrupp för adjuvant behandling.

MÖJLIGT KALKYLERA RISK

Det som är intressant med vår studie är att istället för att fokusera på ’overall survival’ har vi analyserat kumulativ incidens av progress. Vi har identifierat skillnader i metyleringsnivåer kopplade till tumörprogression och skapat en panel för att kalkylera risk för progress av icke-metastaserad sjukdom vid diagnos. Metyleringsmönster har analyserats på flera bitar från samma tumör och visar ett homogent metyleringsmönster vilket är en viktig faktor vid bedömning av risk för progress, att metyleringsmönster är stabilt inom tumören har även visats av Wei et al., (2015) medan genuttryck kan variera mer mellan olika positioner i tumören[9, 10]. Att DNA-metyleringen är mer stabil inom tumören än genuttryck indikerar att detta är en mer lämplig metod för att skapa en prognostisk panel.

Många sjukhus i Sverige, inklusive Norrlands Universitetssjukhus i Umeå, extraherar DNA och använder system

REFERENSER:

1. Regionalt Cancercentrum. Nationellt vårdprogram njurcancer. In.; 2019.

2. Scelo G, Larose TL: Epidemiology and Risk Factors for Kidney Cancer. J Clin Oncol 2018:Jco2018791905.

3. Robertson KD: DNA methylation and chromatin - unraveling the tangled web. Oncogene 2002, 21(35):5361-5379.

4. Ricketts CJ, Hill VK, Linehan WM: Tumor-specific hypermethylation of epigenetic biomarkers, including SFRP1, predicts for poorer survival in patients from the TCGA Kidney Renal Clear Cell Carcinoma (KIRC) project. PLoS One 2014, 9(1):e85621.

5. Joosten SC, Deckers IA, Aarts MJ, Hoeben A, van Roermund JG, Smits KM, Melotte V, van Engeland M, Tjan-Heijnen VC: Prognostic DNA methylation markers for renal cell carcinoma: a systematic review. Epigenomics 2017, 9(9):1243-1257.

6. Evelonn EA, Degerman S, Kohn L, Landfors M, Ljungberg B, Roos G: DNA methylation status defines clinicopathological parameters including survival for patients with clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). Tumour Biol 2016, 37(8):10219-10228.

7. Evelönn EA, Landfors M, Haider Z, Köhn L, Ljungberg B, Roos G, Degerman S: DNA methylation associates with survival in non-metastatic clear cell renal cell carcinoma. BMC Cancer 2019, 19(1):65.

8. Mehdipour P, Murphy T, De Carvalho DD: The role of DNA-demethylating agents in cancer therapy. Pharmacol Ther 2019:107416.

9. Wei JH, Haddad A, Wu KJ, Zhao HW, Kapur P, Zhang ZL, Zhao LY, Chen ZH, Zhou YY, Zhou JC et al: A CpG-methylation-based assay to predict survival in clear cell renal cell carcinoma. Nat Commun 2015, 6:8699.

10. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Math M, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, Martinez P, Matthews N, Stewart A et al: Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. N Engl J Med 2012, 366(10):883-892.

11. Capper D, Jones DTW, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D, Koelsche C, Sahm F, Chavez L, Reuss DE et al: DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. Nature 2018, 555:469.

EMMA ANDERSSON-EVELÖNN, FORSKARE VID INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK BIOVETENSKAP OCH INSTITUTIONEN FÖR KIRURGISK OCH PERIOPERATIV VETENSKAP VID UMEÅ UNIVERSITET, EMMA.ANDERSSON-EVELONN@UMU.SE

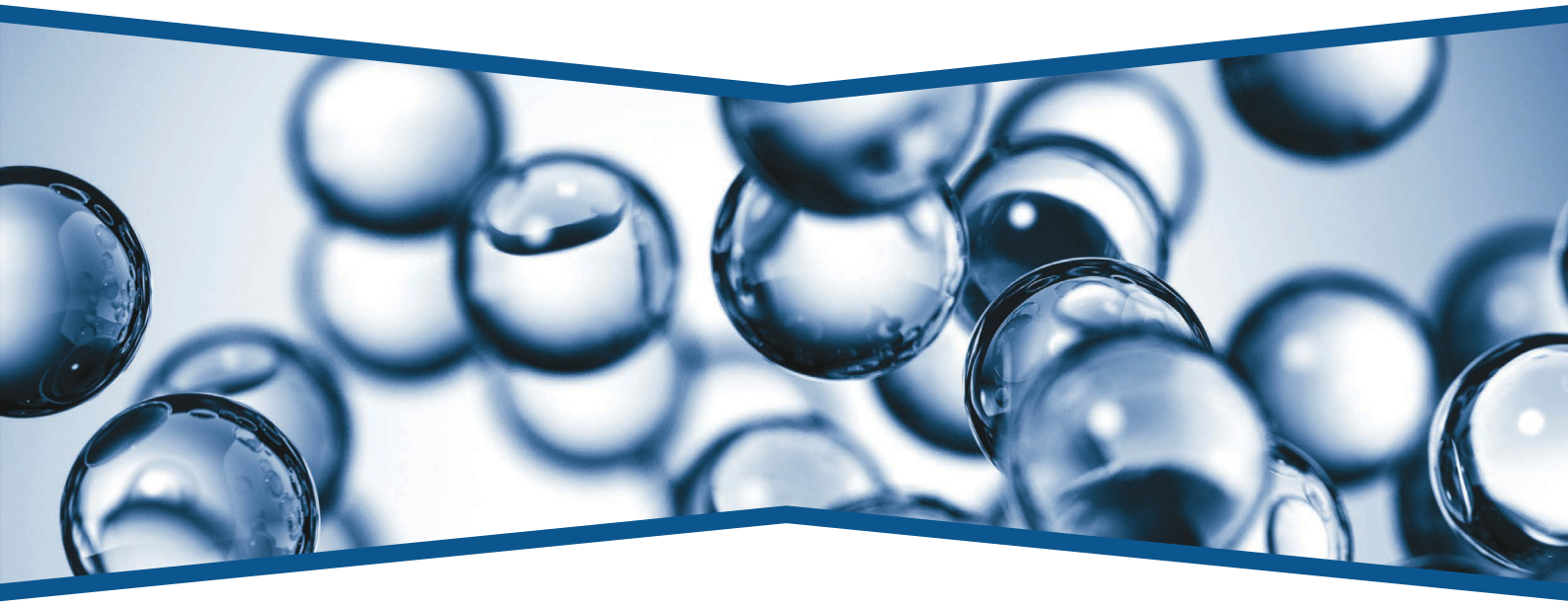
Boka dig för vårt nyhetsbrev och Onkologi i Sverige som bläddrerbar PDF

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 första-sidan. Där kan du också klicka för om du vill ha tidningen som bläddrerbar 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

IMMUNO ONCOLOGY SEMINAR
KURS I TUMÖRIMMUNOLOGI



TERAPIINRIKTAD UTBILDNING
21 – 22 OKTOBER 2020

7A Centralen, Vasagatan 7, 3 trappor, Stockholm

PÅ PROGRAMMET

Immunologi
Tumörimmunologi
Cancervacciner
Antikroppsterapi
Adoptiv cellterapi
CAR-T-celler
Immunterapi i kliniken
Gruppdiskussioner

Sista anmälningsdag: 2 oktober 2020

FÖRELÄSARE

Lisa Westerberg, *senior forskare, Karolinska Institutet*

Rolf Kiessling, *senior professor, institutionen för onkologi-patologi Karolinska Institutet*

Andreas Lundqvist, *forskare och gruppledare vid institutionen för onkologi-patologi Karolinska Institutet*

Gustav Ullenhag, *överläkare vid Onkologikliniken och Institutionen för immunologi, genetik och patologi, Akademiska Sjukhuset och Uppsala Universitet*

Per Marits, *specialistläkare vid klinisk immunologi/transfusionsmedicin Karolinska Sjukhuset och institutionen för medicin Karolinska institutet*

Tanja Lövgren, *forskare vid institutionen för immunologi, genetik och patologi, Uppsala Universitet*

FRÅGOR

Besvaras av Ulrika Brunell-Abrahamsson, Bristol-Myers Squibb
08-585 07 318, **ulrika.brunellabrahamsson@bms.com**

ANMÄLAN

Anmälan sker till Ulrika Brunell-Abrahamsson via epost till
ulrika.brunellabrahamsson@bms.com

Avgift för resa och logi betalas av deltagarna.
Bristol-Myers Squibb står för fika, lunch och middag.

Bristol-Myers Squibb

immunonkologi.se JAN 2020 ONCSE1908968

State of the Art (SOTA) Ovarialcancer

ONSDAG 11 NOVEMBER 2020 | KL. 09.00–17.00
KAPITEL 8, KLARA STRAND, STOCKHOLM

Vetenskaplig kommitté för mötet:

Elisabeth Åvall Lundqvist
Linköpings universitet,
Linköping

Pernilla Dahm-Kähler
Sahlgrenska Universitetssjukhuset,
Göteborg

Välkommen till State of the Art (SOTA) Ovarialcancer

Den 11 november anordnas State of the Art (SOTA) Ovarialcancer i Stockholm på Kapitel 8, Stockholm. Mötet anordnas av Roche AB och vetenskaplig kommitté för mötet är Elisabeth Åvall Lundqvist, Linköpings universitet, Linköping och Pernilla Dahm-Kähler, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

Syftet är att sammanfatta och uppdatera det aktuella kunskapsläget avseende olika aspekter av epitelial ovarial cancer.

Mötet riktar sig till läkare verksamma inom området gynekologisk cancer.

Deltagande vid mötet är kostnadsfritt och anmälan görs senast den **30 september,** maila till **helena.thorngren@roche.com.**

För mer info, kontakta hong.tran.ht1@roche.com.

Välkomna!

Eva Karlsson
Medicinsk Terapiområdeschef
eva.karlsson@roche.com
Tel. 072-552 58 92

Hong Tran
Medicinsk projektledare
hong.tran.ht1@roche.com
Tel. 072-978 45 20

Program

09.00-09.50	Registration and coffee
09.50-10.00	Welcome
Session I	**The 6th Ovarian Cancer Consensus Conference in Leuven 2020 – Implications for standard of care?**
10.00-10.30	*Andreas du Bois, KEM Germany*
10.30-10.45	Discussion
Session II	**Treatment of newly diagnosed ovarian cancer – controversies**
10.45 – 11.25	PDS, NACT and HIPEC in newly diagnosed advanced ovarian cancer *Christian Marth, AGO Austria*
11.25-11.45	Discussion
11.45-12.15	A paradigm shift for first-line systemic treatment for ovarian cancer *TBD*
12.15-12.30	Discussion
12.30-13.30	Lunch
Session III	**Treatment for recurrent ovarian cancer**
13.30-14.00	Surgical treatment for recurrent ovarian cancer *Andreas du Bois, KEM Germany*
14.00-14.15	Discussion
14.15-14.45	Systemic treatment for recurrent ovarian cancer – Retreatment with BEV and/or PARP – what is the evidence? *TBD*
15.00-15.30	Coffee
Session IV	**Behind the corner**
15.30-16.00	Immunotherapy in ovarian cancer – how far have we come? *Christian Marth, AGO Austria*
16.00-16.15	Discussion
16.15-16.30	Overall discussion
16.30-16.45	Information Roche educations and future in ovarian cancer *Roche AB*
16.45-17.00	Closing, Evaluation.

M-SE-00000248 Apr 2020

Arrangemanget sker i enlighet med avtalet mellan läkemedelsindustriföreningen och SKR. Enligt avtalet ska den medarbetare som deltar i sammankomsten ansvara för att arbetsgivarens godkännande för deltagandet är inhämtat.

Karolinska Hematology Seminar XVIII

Webinar September 3-4, 2020

In 2020, the Karolinska Hematology Seminar is organized for the eighteenth time. Due to the Covid-19 pandemic, the conference will now be held as a two-day webinar with the aim of offering State of the Art lectures by internationally leading experts in selected hematological areas. **The lectures are about one hour and are followed by interesting discussions and exchanges of experience between participants and lecturers. You will be able to ask questions to the speakers via an online chat.**
Welcome !

PROGRAM

Thursday September 3

10.20-10.30	Welcome *Magnus Björkholm, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden*

State-of-the-art lectures on CAR T cells, allogeneic stem cell transplantation and chronic lymphocytic leukemia

10.30-12.00	CAR T cells: an update *Claire Roddie, Department of Haematology UCL Cancer Institute, London, United Kingdom*
12.00-13.00	Lunch break
13.00-14.30	Allogeneic stem cell transplantation: an update *Anna Sureda, Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, Barcelona, Spain*
14.30-14.40	Leg-stretch
14.40-16.10	Chronic lymphocytic leukemia: an update *Michael Hallek, University Hospital of Cologne, Germany*
16.10-16.30	Coffee break

Special topic

16.30-18.00	It takes one to make one - how to motivate your patients - using your own predicament *Claes Hultling, Spinalis Foundation and Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden*

Friday September 4

State-of-the-art lectures on infections in the immunocompromised host, immune checkpoint blockade and diffuse large B cell lymphoma

08.30-09.50	Infections in the immunocompromised host: an update *Catherine Cordonnier, Service d'Hématologie clinique et de Thérapie cellulaire, CHU Henri Mondor, Créteil, France*
09.50-10.00	Leg-stretch
10.00-11.20	Immune checkpoint blockade: an update *Karl Peggs, Department of Haematology UCL Cancer Institute, London, United Kingdom*
11.20-11.40	Coffee break
11.40-13.00	Diffuse large B cell lymphoma: an update *Andrew Davies, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton*
13.00	End of seminar

Free of charge

You register on http://reg.akademikonferens.se/hematology2020
by August 21 at the latest.

Welcome!
Magnus Björkholm
Hematology, Karolinska University Hospital Solna
magnus.bjorkholm@sll.se

Karolinska Institutet

Lipus has reviewed and approved this course.
Full course description available at
www.lipus.se (Lipus-nr: 20190171)

LIPUS GRANSKAD OCH GODKÄND KURS

The seminar is supported by
Bristol Myers Squibb
Roche

På Onkologiisverige.se hittar du nu utbildningar som riktar sig till dig som är hematolog, onkolog eller innehar någon annan specialitet som behandlar cancer. Vi samlar utbildningar på ett ställe så du slipper leta runt.

Anmäl dig för vårt nyhetsbrev så får du automatiskt information om nya kurser och utbildningar.

Mejla till:

INFO@ONKOLOGIISVERIGE.SE

Planerar ni utbildningsaktiviteter är ni välkomna att kontakta oss för att diskutera era behov av att nå ut till relevanta deltagare.

Onkologi i sverige
den oberoende tidningen för svensk cancervård

Onkologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
Telefon 08 570 10 520, **www.onkologiisverige.se**

Ingår i läkemedels-förmånerna

CABOMETYX®
(cabozantinib) tablets
60 mg | 40 mg | 20 mg

CABOMETYX® är den första och enda behandling med signifikant bevisad effekt på PFS, OS samt ORR vid mRCC efter tidigare VEGF-riktad behandling*,[1,2]

Godkänd i första linjen!
För intermediär eller dålig riskprognos[1,3]

*Cabometyx vs everolimus:
Progressionsfri överlevnad (PFS). 7,4 vs 3,9 m. P=0,0001.
Total överlevnad (OS). 21,4 vs 16,5 m. P=0,0003.
Objektiv responsfrekvens (ORR). 24 vs 4%. P=0,0001.

1. Cabometyx fass.se/produktresumé. **2.** Choueiri TK, et al. Lancet Oncol 2016;17:917-27. **3.** Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: The Alliance A031203 CABOSUN trial. J Clin Oncol. 2017;35(6):591-7.

Cabometyx (kabozantinib) 20 mg, 40 mg och 60 mg, filmdragerade tabletter är ett cytostatikum, proteinkinashämmare (ATC-kod: L01XE26). *Indikation:* För behandling av avancerad njurcancer (Renal Cell Carcinoma, RCC) hos behandlingsnaiva vuxna med intermediär eller dålig prognos eller hos vuxna efter tidigare vaskulär endotel tillväxtfaktor (VEGF)-riktad behandling. Som monoterapi för behandling av hepatocellulär cancer (Hepatocellular Carcinoma, HCC) hos vuxna som tidigare behandlats med sorafenib. Behandling med Cabometyx ska sättas in av en läkare med erfarenhet av administrering av läkemedel mot cancer. *Varningar:* Eftersom de flesta biverkningar kan inträffa tidigt under behandlingen, bör läkaren övervaka patienten noga under de första åtta veckorna av behandlingen för att avgöra om det krävs några dosändringar. Avvikelser i leverfunktionstester har ofta observerats vid behandling med kabozantinib, leverfunktionstester rekommenderas innan och under behandlingen. Patienter ska övervakas angående tecken och symtom på hepatisk encefalopati. Allvarliga gastrointestinala perforeringar och fistlar, ibland med dödlig utgång, har observerats med kabozantinib. Patienter som har inflammatorisk tarmsjukdom, har gastrointestinal tumörinfiltration eller har komplikationer från tidigare gastrointestinal kirurgi bör utvärderas noggrant före insättning av behandling med kabozantinib. Vid GI-biverkningar bör snabb medicinsk hantering, med stödjande vård, sättas in för att förhindra uttorkning, obalans i elektrolyterna och viktminskning. Fall av venös tromboembolism, inklusive lungembolism, och arteriell tromboembolism har observerats. Kabozantinib bör användas med försiktighet till patienter som löper risk för eller som tidigare har haft något av detta. Svår blödning har observerats med kabozantinib. Patienter som har haft svåra blödningar måste utredas noggrant innan behandling med kabozantinib inleds. VEGF-hämmare kan främja bildningen av aneurysmer och/eller arteriella dissektioner. Denna risk ska övervägas innan kabozantinib sätts in hos patienter med riskfaktorer såsom hypertoni eller tidigare aneurysm. Trombocytopeni och minskat antal blodplättar har rapporterats. Nivån på blodplättar bör övervakas under behandlingen och dosen av kabozantinib anpassas. Sårkomplikationer har observerats med kabozantinib. Om möjligt ska behandling med kabozantinib avbrytas minst 28 dagar före en planerad operation, inklusive tandkirurgiska ingrepp. Hypertoni har observerats med kabozantinib. Blodtrycket ska vara välkontrollerat före insättning av kabozantinib och under behandlingen ska alla patienter kontrolleras med avseende på hypertoni och vid behov få blodtryckssänkande behandling. Fall av osteonekros i käken har observerats med kabozantinib. Munundersökning bör genomföras före insättning av kabozantinib och regelbundet under behandlingen. Patienter bör instrueras i god munhygien. Behandlingen med kabozantinib bör om möjligt avbrytas minst 28 dagar före planerad tandkirurgi eller invasiva tandingrepp. Palmar-plantar erytrodysestesi (PPES) har observerats med kabozantinib. Vid allvarlig PPES bör man överväga att avbryta behandlingen med kabozantinib. Proteinuri har observerats med kabozantinib. Urinprotein bör kontrolleras regelbundet under behandling med kabozantinib. Reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom (RPLS), även benämnt posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), har observerats med kabozantinib. Detta syndrom bör beaktas för alla patienter med multipla symtom, inklusive krampanfall, huvudvärk, synstörningar, förvirring eller förändrad mental funktion. Kabozantinib bör användas med försiktighet till patienter som tidigare har haft förlängt QT-intervall, patienter som behandlas med antiarytmika och patienter med relevant tidigare hjärtsjukdom, bradykardi eller störningar i elektrolytbalansen. Ökad förekomst av elektrolytavvikelser har förknippats med kabozantinib, övervakning av biokemiska parametrar rekommenderas under behandlingen. Försiktighet krävs vid samtidig administrering av kabozantinib och starka CYP3A4-hämmare. Kabozantinib kan potentiellt öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade substrat av P-gp. Patienter ska varnas för att ta ett P-gp-substrat samtidigt med kabozantinib. Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning av MRP2-hämmare. Interaktion med warfarin kan vara möjlig, INR-värdet bör övervakas vid samtidig användning. Fertila kvinnor som tar kabozantinib och kvinnliga partners till manliga patienter som tar kabozantinib måste undvika graviditet. Effektiva preventivmetoder bör användas av både manliga och kvinnliga patienter och deras partners under behandling och i minst 4 månader efter avslutad behandling. Cabometyx är receptbelagd. F.

▼ 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. Texten är baserad på produktresumé daterad: 2020-04-30. För ytterligare information samt priser se www.fass.se.

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista

IPSEN
Innovation for patient care

CABOMETYX®
(cabozantinib) tablets
60 mg | 40 mg | 20 mg

CBZ-SE-000130 2020-06