



Onkologi

i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

KLINIKEN I FOKUS

**BOND – liten avdelning
med stor omtanke**

**ASH 2012: Seriemördarceller,
BTK- och JAK-hämmare heta
teman**

**Förslag och kommentar till
introduktion av nya läkemedel**

Nybygggaranda inom RCC Syd

etik:LER

I LÄKEMEDELSBRANSCHEN

Ny frågor & svar-databas – För att underlätta för dig

Läkemedelsbranschen har arbetat aktivt med etiska regler i mer än 40 år. Steg för steg har etikarbetet utvecklats och idag finns alla reglerna samlade i LER – Läkemedelsbranschens Etiska Regelverk.

Hur påverkar LER dig?

Sedan länge förekommer ett viktigt samarbete mellan läkemedelsindustrin och hälso- och sjukvården på många områden. Det kan till exempel gälla produktinformation, konsultuppdrag, kongresser och utbildningar. Samarbetet regleras i LER genom ett avtal mellan SKL och LIF. LER utvecklas kontinuerligt och har idag blivit ett omfattande branschetiskt regelverk.

För att göra det enklare för dig att hitta i regelverket har LIF skapat en ny frågor & svar-databas. Här hittar du svar på de vanligaste frågorna men du kan också ställa egna frågor till LIF.



Vi börjar med frågor kring regler för läkemedelsinformation samt frågor om samverkansformer mellan läkemedelsbranschen och hälso- och sjukvårdspersonal. Successivt utökar vi innehållet med fler områden och nya frågor och svar.

Välkommen till www.lif.se/etikfrågor

LIF är branschorganisationen för forskande läkemedelsföretag verksam i Sverige. LIF företräder ca 80 företag vilka står som tillverkare för ca 80 % av alla läkemedel som säljs i Sverige.



– de forskande
läkemedelsföretagen



Full fart på cancervården

Det händer mycket inom cancervården – hela tiden. Just nu är det full fart på utvecklingen av både nya cancercentrum och lansering av nya läkemedel. Båda möter utmaningar och kräver utveckling av sättet att organisera verksamheterna.

Vi uppmärksammar detta med en lägesrapport från RCC Syd som berättar om vad de fokuserar på för närvarande. Det är en hel del. Och vi har en artikel om SKL:s förslag till introduktion av nya läkemedel, och en kommenterande text från Läkemedelsindustriföreningens (LIF) arbetsgrupp för ordnat införande. Intressant läsning tycker jag.

Vi har även en intervju med Klas Kärre, som tillträder som ny ordförande för Cancerfondens forskningsnämnd om ett par veckor. Ett uppdrag han ser fram emot. Ni hittar också ett fylligt referat från ASH-kongressen där många nya positiva studier presenterades.

Till sist har vi ett reportage om BOND. Inte den engelska agenten, utan en mycket viktigare namne. Reportaget handlar om en klinik som lyfter fram kombinationen av det lilla sjukhusets närhet med det stora sjukhusets specialistkunskaper som framgångsfaktor. Läs om BOND, Barnavdelningen för onkologi, neurokirurgi och diabetes vid Linköpings universitetssjukhus.

Som avslutning vill jag ge er ett tips om Barncancerfondens nya novellsamling med tio utvalda historier från verkligheten. Tanken är att boken bland annat skall ge en inblick i hur det är att leva med en svår sjukdom och ge den som inte själv har erfarenhet en förståelse för hur det är att drabbas av barncancer.

Ingen lättsam läsning precis – som den om agent 007 – men bra! Boken finns att beställa på barncancerfonden.se

Trevlig läsning och en skön vår!

Patrik Gustavsson
Chefredaktör



redaktionsråd



Sören Lehmann
Överläkare, Docent
Hematologiskt Centrum
Karolinska Universitets-
sjukhuset, Huddinge



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



Mikael Johansson
Överläkare, Universitetslektor
Cancercentrum, Onkologi
Norrlands Universitets-
sjukhus



Elisabet Lidbrink
Överläkare
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset

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

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



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 9200 exemplar

EN ALLDELES FÖR ANGELÄGEN NYHET ATT GÖRA EN VANLIG ANNONS AV.

Nu finns Perjeta (pertuzumab), ett nytt läkemedel och nästa stora steg i kampen mot metastaserad HER2-positiv bröstcancer. Läs mer om de förbättrade behandlingsmöjligheterna med Perjeta i det brev som vi skickar till dig.



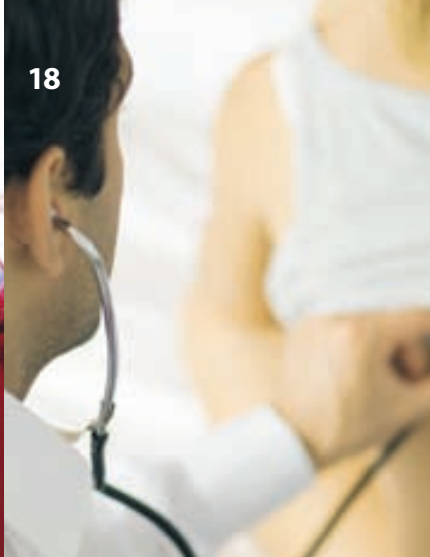
Perjeta™ (pertuzumab), L01XC13, 420 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning, Rx. **Farmakoterapeutisk grupp:** Antineoplastiskt medel, monoklonal antikropp. **Indikation:** Perjeta är indicerat för användning i kombination med trastuzumab och docetaxel hos vuxna patienter med HER2-positiv metastaserad eller lokalt reciderande icke resektabel bröstcancer som inte tidigare behandlats med anti-HER2-terapi eller kemoterapi för sin metastaserade sjukdom. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot pertuzumab eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** För ingående beskrivning av varningar och försiktigheter se www.fass.se. **Dosering:** Den rekommenderade initiala laddningsdosen av Perjeta är 840 mg administrerat som en 60-minuters intravenös infusion, därefter följt var tredje vecka av en underhållsdos på 420 mg administrerat under 30 till 60 minuter. **Innehavare av marknadsföringstillstånd:** Roche AB, Liljeholmsstranden 5, 100 74 Stockholm, 08-7261200, www.roche.se. För fullständig produktinformation och pris, se www.fass.se. **Senaste produktresumén:** mars 2013.



PERJETA®
pertuzumab



32



18



24



72



38



64

Forskning

Telomerlängd i blodet bär på prognostisk information vid cancer

14

Ulrika Svenson

Genetiskt modifierade T-celler kan bota cancer

32

Magnus Essand

Palliativ vård

Det finns risker med delat vårdansvar

18

Magnus Bäcklund

RCC

Nybyggaranda inom RCC Syd

24

Mef Nilbert, Jenny Patera och Stefan Rydén

Hälsoekonomi

Nationell samordning behövs för introduktion av nya cancerläkemedel

38

Jan Liliemark

Diskussion om införande av nya läkemedel: Det saknas ambition att säkerställa gemensamt agerande

72

Dag Larsson och Karolina Antonov

Referat

ASH 2012: Seriemördarceller, BTK- och JAK-hämmare heta teman

44

Anders Nystrand

Kliniken i fokus

BOND – liten avdelning med stor omtanke

64

Elisabet Blomberg

Intervju

Cancerfondens forskningsnämnd: Molekylärbiologen Klas Kärre tar över

76

Susanna Hauffmann

Redaktörens rader

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8

Pamorelin (triptorelin)

Vid behandling av avancerad prostatacancer



1 månad
3 månader
6 månader

3,75mg
11,25mg
22,5mg

Pamorelin (triptorelin) 3,75, 11,25 och 22,5 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension. **Farmakoterapeutisk grupp:** Gonadotropinfrisättande hormonanalog. **ATC-kod:** L02AE04. **Indikation:** Pamorelin 3,75 mg är indicerat för behandling av avancerad prostatacancer, central pubertas praecox och symptomlindring vid endometrios. Pamorelin 11,25 mg och 22,5 mg är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserande hormonberoende prostatacancer. **Dosering:** Rekommenderade doser: För 3,75 mg triptorelin; 1 injektionsflaska en gång i månaden. För 11,25 mg triptorelin; 1 injektionsflaska var tolfte vecka. För 22,5 mg triptorelin; 1 injektionsflaska var sjätte månad (24 veckor). Samtliga beredningar ges som en enskild intramuskulär injektion **Status:** Receptbelagt. **Förpackningsstorlek:** Injektionsflaska: 3,75, 11,25 och 22,5mg. **Förmån:** Ingår i läkemedelsförmånen. **Innehavare av marknadsföringstillstånd:** Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. Texten är baserad på produktresumé för Pamorelin 3,75, 11,25 och 22,5 mg daterade 2011-08-17, 2011-10-21 respektive 2011-10-04. För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se

05030/p/201202



Lägre utbildade får sämre resultat av cancervård

Patienter med tjock- och ändtarmscancer som också har en lägre utbildningsnivå får inte i samma utsträckning den diagnostik och behandling som Socialstyrelsen rekommenderar. Dessutom är resultatet av vården sämre än för dem med högre utbildning. Samma tendens finns inom bröst- och prostatacancervården.

– Patienter med en mindre gynnsam socioekonomisk situation kan behöva uppmärksammas för att de ska få den vård och behandling de behöver, och för att vården ska bli mer jämlik, säger Socialstyrelsens utredare Göran Zetterström.

Socialstyrelsens utvärdering av tre av våra vanligaste cancerformer visar exempelvis att lågutbildade med ändtarmscancer opereras om i högre utsträckning på grund av komplikation än högutbildade. När högutbildade opereras för tjocktarmscancer går tarmen i lägre utsträckning sönder. Lågutbildade män som har högrisk prostatacancer genomgår i lägre utsträckning skelettundersökning.

Socialstyrelsens utvärdering visar även att det finns betydande regionala skillnader i cancervården.

– Det ska inte spela någon roll var i landet man bor, men vi ser att insatserna skiljer sig åt mellan landstingen, säger Göran Zetterström.

Ett sätt att arbeta för att utjämna skillnaderna är att utgå från Socialstyrelsens nationella riktlinjer som innehåller både kunskapsunderlag och signaler om vad som behöver förbättras i cancervården. I den uppdatering som nu presenteras för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancer har till exempel så kallade multidisciplinära konferenser fått hög prioritet.

Rekommendationen är att alla patienter som har fått en cancerdiagnos ska få en bedömning av ett flertal olika specialister, både inför behandlingsstart vid nyupptäckt cancer och efter canceroperationen.

Utvärderingen visar att i Jämtland och Västerbotten får exempelvis bara omkring var femte patient denna samlade bedömning efter operation för tjocktarmscancer, medan nästan alla patienter får den i Västmanland och Gävleborg. (Källa: Socialstyrelsen)

Spårbara nanopartiklar med läkemedel – framtidens cancervapen

Nanopartiklar kan sättas ihop för att effektivt transportera cancerläkemedel till tumörceller, samtidigt som de har egenskaper som gör att partiklarna syns på magnetkamerabilder och på så sätt kan spåras i kroppen.

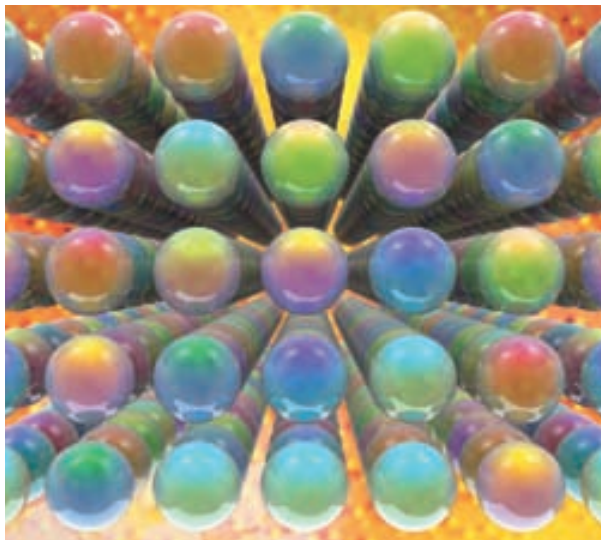
Bakom den nya studien står forskare vid KI och KTH i Stockholm, samt från Chalmers i Göteborg. Teamet har utvecklat så kallade teranostiska nanopartiklar genom att i ett och samma material kombinera två funktioner: terapi och diagnostik.

– I denna studie har vi framställt teranostiska nanopartiklar för att med hög effektivitet leverera läkemedel mot bröstcancer, samtidigt som man kan använda dem för diagnostik genom att de kan detekteras med en magnetkamera. De byggstenar som vi använder är biologiskt nedbrytbara och uppvisar ingen toxicitet, säger Eva Malmström, professor vid Skolan för kemivetenskap vid KTH.

Den nya studien har resulterat i en metod att göra nanopartiklar som spontant bygger ihop sig själva av skräddarsydda makromolekyler. Balansen mellan hydrofila (vattenälskande) respektive hydrofoba (vattenskyende) delar är viktig för att partiklarna ska bildas. Den hydrofoba delen gör det möjligt att fylla partikeln med läkemedel. En förhållandevis hög koncentration av den naturliga isotopen ¹⁹F (fluor) gör att partiklarna syns bra på högupplösta bilder som tas med magnetkamera. Genom att följa de teranostiska nanopartiklarnas väg i kroppen blir det möjligt att få information om hur läkemedlet tas upp i tumören och hur god effekt behandlingen har.

Forskarna har fyllt nanopartiklarna med cytostatikaläkemedlet doxorubicin. Det används i dag för att behandla bland annat urinblåse-, lung-, äggstocks- och bröstcancer. I studien visade försök på odlade celler att partiklarna i sig själva inte är skadliga, men att nanopartiklarna effektivt kan döda cancerceller efter att ha laddats med läkemedlet.

Nästa steg är att utveckla systemet för att kunna behandla hjärntumörer, bukspottskörteltumörer och läkemedelsresistenta bröstcancertumörer. Det är i dag svårt att effektivt behandla dessa tumörtyper med cytostatika. (Källa: KI)



EN SMARTARE LÖSNING*

* Nu 2012 har vi förbättrat beredningen och förenklat administrationen av Sandostatin LAR. En bättre suspendering av mikropartiklar och högre viskositet gör lösningen mer lättflytande samt underlättar blandning och administration – flaskan kan nu mer skakas. Dessutom har vi tagit fram en tunnare nål som vi också har försett med ett helt nytt spets skydd. En smartare lösning helt enkelt.

Sandostatin LAR: förenklad administration – bevisad effekt*

*Sandostatin LAR, SPC 2012. Se fass.se.

Sandostatin LAR (oktreotid, Rx, F). Indikation: Behandling av patienter med avancerad neuroendokrin tumör utgående från midgut eller med okänd primär lokalisering där tumör av icke midgut typ har uteslutits. Symtomatisk behandling av patienter med funktionella neuroendokrina tumörer i mage, tarm och bukspottskörtel. Symtomatisk behandling och sänkning av plasmanivåer av tillväxthormon och IGF-1 hos patienter med akromegali där kirurgisk behandling, strålning eller dopaminagonister ej gett tillfredsställande resultat eller bedömts olämpliga. Kontraindikationer: Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne. Dosering: Får endast ges som djup intragluteal injektion. Initialdos 20 mg med 4 veckors intervall i 3 mån. Dosen justeras därefter beroende på serumkoncentration av tillväxthormon, IGF-1 och kliniska symtom. Förpackning: Pulver (10, 20 och 30 mg) och vätska till injektionsvätska, suspension. För pris, se www.fass.se. Produktresumén uppdaterad 2012-08-15. ATC-kod HO1CB02. För fullständig information se www.fass.se.



Ny typ av gen som reglerar cancerhämmare identifierad

Forskare vid Karolinska institutet har identifierat en ny så kallad pseudogen som reglerar den cancerhämmande genen PTEN. Förhoppningen är att denna pseudogen ska kunna styra PTEN så att cancercellerna blir extra känsliga för cellgiftsbehandling och även förhindra utveckling av resistens.

I samband med att cancer utvecklas aktiveras ett flertal cancergener medan andra cancerhämmande gener inaktiveras. Detta sker på grund av skador i DNA och för att cancercellerna lyckas stänga av läsningen av sådana cancerhämmande gener.

För att identifiera vad som kan reglera en sådan avstängning studerade forskarna PTEN, en av de vanligast förändrade cancerhämmande generna. Längre har man trott att avstängningen är icke-reversibel, men forskarna visar nu att avstängda PTEN-gener i cancerceller kan "räddas" och återaktiveras av en så kallad pseudogen, det vill säga en gentyp som till skillnad från vanliga gener inte kodar för ett helt protein.

– Vi identifierade en ny icke-proteinkodande pseudogen, som reglerar om uttrycket av PTEN ska vara på- eller avslaget. Det spektakulära i detta fall är att genen endast ger upphov till proteinets förstadie, så kallat RNA. Det är i sin tur detta RNA som via en rad mekanismer reglerar PTEN. Existensen av pseudogener har sedan länge varit kända, men man har tidigare trott att dessa endast har varit skräp, säger Per Johnsson, doktorand vid institutionen för onkologi-patologi, Karolinska institutet, och en av forskarna bakom studien. (Källa: KI)

Inlyta ingår i läkemedelsförmånen

Tandvårds- och läkemedelsverket har beslutat att Inlyta (axitinib) ska ingå i läkemedelsförmånerna utan begränsning från och med den 1 februari, 2013. Inlyta används för att behandla vuxna med avancerad njurcancer, när andra läkemedel (sunitinib eller cytotkin) inte längre kan hindra sjukdomen från att tillväxa. (Källa: Pfizer)

Ny första linjens behandling för patienter med non-Hodgkins lymfom

Fas III-data visar att bendamustin (Ribovact) plus rituximab fördubblar progressionsfri överlevnad hos patienter med indolent non-Hodgkins lymfom och mantelcellslymfom jämfört med cytostatikaregimen CHOP + rituximab.

Resultaten visar att första linjens behandlingsregim med bendamustin och rituximab (B-R) mer än fördubblar den progressionsfria överlevnaden (PFS) jämfört med nuvarande standardbehandling, CHOP och rituximab (CHOP-R). PFS var 69,5 månader med B-R jämfört mot 31,2 månader för CHOP-R. Studien inkluderade patienter med indolent non-Hodgkins lymfom (iNHL) och mantelcellslymfom (MCL). Förutom bättre effekt hade patienterna som fick B-R-regimen betydligt mindre biverkningar jämfört med de som fick CHOP-R.

Det är första gången en randomiserad studie för denna patientgrupp har visat att en förenklad behandlingsregim lett till ett överlägset behandlingssvar med komplett respons (CR) på 40 procent i B-R-gruppen jämfört med 30 procent i CHOP-R-gruppen ($p=0,021$). Dessutom visar resultaten på en lägre frekvens av allvarliga biverkningar hos patienter som behandlats med B-R jämfört med patienter som behandlats med CHOP-R.

Allvarliga biverkningar inträffade hos 19 procent i B-R-gruppen jämfört med 29 procent för patienter som fick CHOP-R. Resultaten visar också att håravfall, som är en vanligt förekommande bieffekt hos patienter som behandlas med CHOP-R, inte förekom hos en enda patient som fick B-R. (Källa: Mundipharma)



Längre liv för patienter med mHRPC som tidigare behandlats med docetaxel¹



SANOFI ONCOLOGY 

Jevtana[®] (cabazitaxel), Rx, EF, L01CD04, cytostatikum som ges intravenöst. **Indikation:** Jevtana[®] i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av patienter med hormonrefraktär metastaserande prostatacancer som tidigare behandlats med docetaxelinnehållande behandling. **Dosering:** Den rekommenderade dosen av Jevtana[®] är 25 mg/m² 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 **Datum för senaste översyn av SPC:** 120910. Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi.com

Referens: 1. SPC Jevtana[®] (cabazitaxel) 120910

SE-CAB-13-02-06

Kraftig ökning av bröstcancer i Sverige

År 2007 diagnostiserades 7 049 kvinnor med bröstcancer. 2011 hade antalet ökat till 8 382 kvinnor. Det är en dramatisk ökning med nästan 20 procent på fem år. Det ställer allt högre krav på bröstcancervården.

– Ökningen kan kopplas till förändringar i livsstilen. Det är viktigt att både vården och forskningen informerar om och studerar de vanor som kan leda till ökad risk för bröstcancer, säger Henrik Lindman, överläkare vid Akademiska sjukhuset i Uppsala.

Statistik från Socialstyrelsen visar att antalet bröstcancerdiagnoser ökat med närmare 20 procent mellan 2007 och 2011. År 2011 fick 463 fler kvinnor diagnosen bröstcancer än året före, vilket är en ökning med nästan sex procent på bara ett år. Enligt Socialstyrelsen finns det flera förklaringar till ökningen, bland annat att befolkningen blir allt äldre, att fler kvinnor deltar i mammografiundersökningar och att metoder för att ställa diagnos har blivit bättre.

Men Henrik Lindman, överläkare vid Akademiska sjukhuset i Uppsala och ledande bröstcancerexpert, tycker inte att den förklaringen räcker:

– Det är inte hela sanningen. Bröstcancer ökar framför allt på grund av livsstilsfaktorer som påverkar östrogennivåerna. Bland dessa kan ökad alkoholkonsumtion nämnas liksom förändrade matvanor. Fet mat misstänks öka risken för bröstcancer, vilket i så fall skulle innebära att populära dieter som GI och LCHF inte är att rekommendera om man vill skydda sig mot bröstcancer.

En annan viktig orsak till ökningen av antalet bröstcancerfall är att kvinnor idag föder färre barn och att kvinnans ålder vid första barnet har ökat. (Källa: Novartis)

Förlängd överlevnad för patienter med metastaserad kolorektalcancer

Fas III-studien CORRECT visar förlängd överlevnad vid behandling med regorafenib av patienter som lider av spridd kolorektalcancer, när standardbehandling fallerat. CORRECT-studien visade signifikant förbättrad total överlevnad (HR=0,77, p=0,0052) och progressionsfri överlevnad (HR=0,49, p<0,000001) jämfört med placebo tillsammans med bästa understödjande behandling, BSC, hos patienter med metastaserad kolorektalcancer vars sjukdom fortskridit efter alla godkända standardbehandlingar.

Studien visade en medianöverlevnad när det gäller total överlevnad på 6,4 månader vid behandling med regorafenib, jämfört med 5,0 månader med placebo. Den progressionsfria överlevnaden var i median 1,9 månader med regorafenib jämfört med 1,7 månader vid placebo. Studieresultaten visade också en överlevnadsvinst i regorafenibgruppen i samtliga i förväg definierade subgrupper, inklusive patienter med tumörer med mutationer i KRAS-genen.

I studien randomiserades 760 patienter med metastaserande kolorektalcancer vars sjukdom hade fortskridit efter gängse standardbehandlingar, till behandling med regorafenib (tillsammans med BSC) eller placebo (tillsammans med BSC) i förhållandet 2:1.

Det fanns inga nya eller oväntade biverkningar. De vanligaste biverkningarna för de patienter som fick regorafenib jämfört med dem som fick placebo var trötthet (47,4 procent jämfört med 28,1 procent), hand-fotreaktion (46,6 procent jämfört med 7,5 procent), diarré (33,8 procent jämfört med 8,3 procent), tappad matlust (30,4 procent jämfört med 15,4 procent), hypertoni (27,8 procent jämfört med 5,9 procent). (Källa: Bayer)

Blodkärl i tumör hindrar cancercellers spridning

Brist på proteinet endoglin i blodkärl hos tumörbärande möss leder till ökad spridning av dottertumörer. Det visar forskare vid Karolinska institutet och Lunds universitet i en studie. Blodkärlet i tumörer utgör alltså en viktig barriär för cancercellers spridning och forskarna föreslår därför att läkemedel utvecklas som förstärker blodkärlens skyddande funktion.

Tidigare studier av metastasering har framför allt fokuserat på hur cancercellens egenskaper bidrar till spridning. I den aktuella studien studerade forskarna i stället funktionen av en specifik signalväg som består av proteinet endoglin i blodkärl i tumörbärande möss. De kom fram till att när genen som kodar för endoglin saknades i blodkärl i tumörer i bröst, lunga eller bukspottkörtel ledde detta till en ökad metastasering till andra organ.

– Studien visar att blodkärlet spelar en viktig roll i att förhindra spridning av tumörceller genom blodbanan. Blodkärl med brist på endoglin förändrades nämligen i form på ett sådant sätt att cancercellerna lättare fick tillträde till blodbanan och kunde sprida sig till andra organ.

– Baserat på detta föreslår vi att läkemedel utvecklas för att förstärka blodkärlens barriärfunktion för att därigenom

hindra spridning av cancer, säger Kristian Pietras, professor vid Lunds universitet och även verksam som forskare vid Karolinska institutet.

Studieresultatet har även betydelse för patienter med det sällsynta ärftliga syndromet Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT), som orsakas av just avsaknad av en kopia av genen för endoglin. HHT leder till missbildningar i kroppens minsta blodkärl och ökad blödningsrisk. Forskarna menar att HHT-patienter med cancer bör följas speciellt noga eftersom deras blodkärlsbarriär mot metastasering kan vara defekt. (Källa: KI)

Vill du ha Onkologi i Sverige elektroniskt?

Nu finns en läsplatteanpassad tidning för dig som vill kunna läsa OIS på t ex iPad. För att ta del av denna möjlighet ber vi dig mejla oss på:

redaktionen@pharma-industry.se
Skriv Onkologi i Sverige i ämnesraden så lägger vi in dig som prenumerant.





THE NEW FACE OF 2nd-LINE mRCC TREATMENT



MÅNADER

MEDIAN PFS FÖR AXITINIB MOT 4,7 MÅNADER FÖR
SORAFENIB VID BEHANDLING AV mRCC ($P < 0,0001$)¹

INLYTA® är indicerat för behandling av vuxna patienter med avancerad njurcancer (RCC) efter svikt på tidigare behandling med sunitinib eller cytokin¹

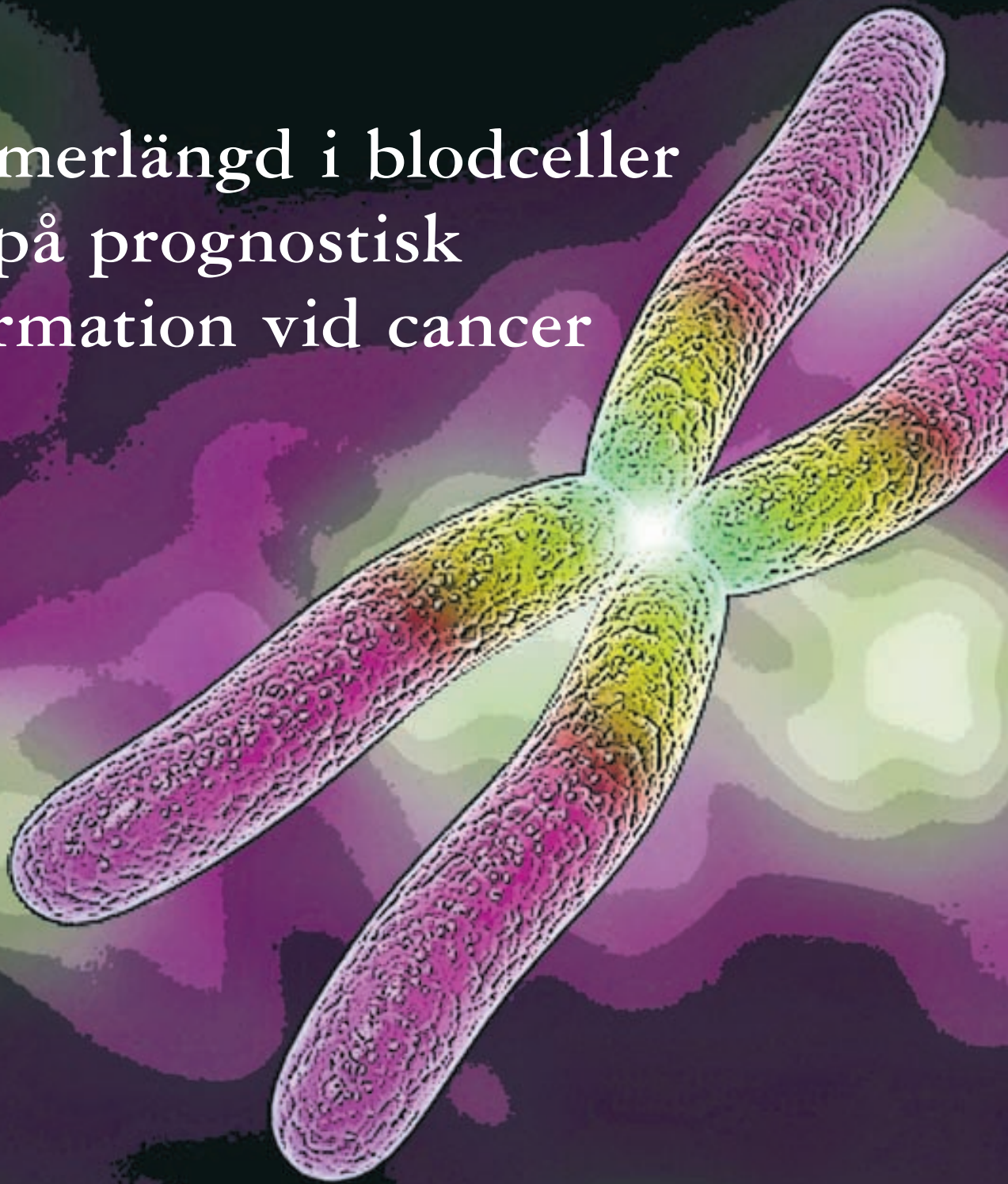
Referenser: 1. INLYTA® produktresumé September 2012. www.fass.se

INLYTA® (axitinib), L01XE17, dragerad tablett, 1 mg, 5 mg, Rx **Indikationer:** INLYTA® är indicerat för behandling av vuxna patienter med avancerad njurcancer (RCC) efter svikt på tidigare behandling med sunitinib eller cytokin **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot axitinib eller mot något hjälpämne **Varningar och försiktighet:** 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 www.pfizer.se Senaste översyn av produktresumén: 2012-09



www.pfizer.se

Telomerlängd i blodceller bär på prognostisk information vid cancer



Lång telomerlängd i perifera blodceller ger sämre prognos vid både bröst- och njurcancer. Det framgår av en avhandling av med dr **Ulrika Svenson**, institutionen för medicinsk biovetenskap, patologi, Umeå universitet. Njurcancerpatienter med långa telomerer i blodet hade dessutom högre nivåer av Treg-celler, vilket enligt avhandlingen kan spegla ett mer hämmat immunförsvar med färre celldelningar och därmed långsammare telomerförkortning. Upptäckten kan ha betydelse för att finna patienter med sämre eller bättre prognos. Här presenteras avhandlingen av författaren.



”Lång telomerlängd i perifer blodceller var en oberoende markör för sämre prognos vid både bröst- och njurcancer.”

Telomerer är skyddande strukturer i kromosomernas ändar. De består av icke-proteinkodande, repetitivt DNA (TTAGGG), samt associerade proteiner. Telomererna är nödvändiga för att säkerställa genomets stabilitet och förhindrar att kromosomändarna felaktigt attackeras av cellens DNA-reparationssystem. I de flesta celler sker en förkortning av telomererna vid varje celledelning, bland annat på grund av DNA-polymerasets oförmåga att fullständigt replikera DNA-molekylens ”lagging strand”. Då telomererna blivit kritiskt korta ska cellen normalt gå in i cellcykelarrest – senescence – eftersom risken annars är stor för bland annat kromosomfusioner och genomisk instabilitet.

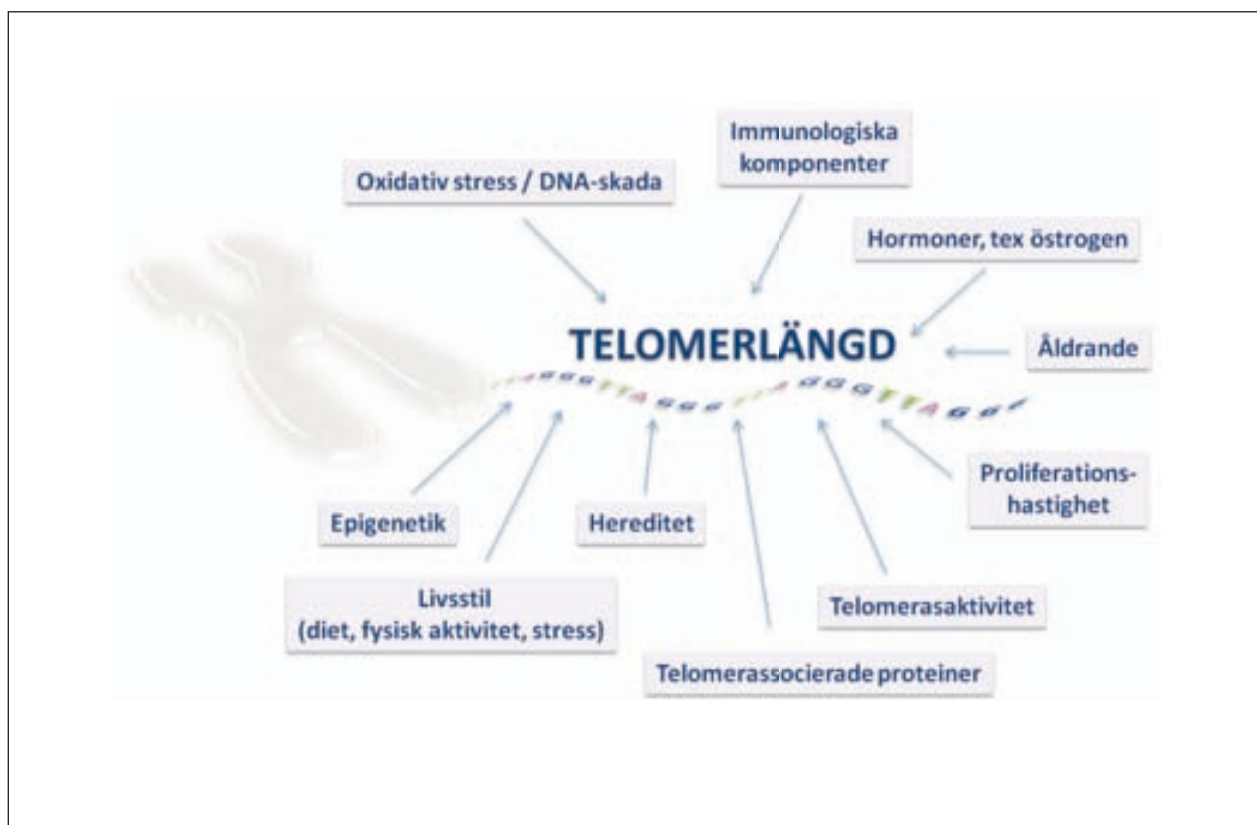
En del celler, exempelvis köns-celler, stamceller och aktiverade lymfocyter, uttrycker enzymet telomeras som har förmåga att förlänga telomersekvenserna. Celler som uttrycker telomeras erhåller därmed ökad proliferativ kapacitet. Telomeras är även uppreglerat hos de flesta cancer-celler, vilket ger dessa celler möjlighet att dela sig ”i det oändliga” utan att telomererna blir kritiskt korta. Samtidigt har cancer-celler i regel kortare telomerer än korresponderande normalvävnad.

TELOMERER SOM BIOLOGISK MARKÖR

Det senaste decenniet har allt fler forskargrupper intresserat sig för om telomerlängd kan användas som biologisk markör vid olika sjukdomar, som vid hjärt-kärlsjukdom, diabetes, cancer och neurodegenerativa sjukdomar. Framförallt är det perifera blodcellers (leukocyters) telomerlängd som legat i fokus, då blod är en lättillgänglig vävnad. Sedan Richard Cawthon introducerade sin qPCR-baserade metod för telomerlängdsmätning 2002¹, har det också blivit möjligt att analysera stora material under relativt kort tid.

En rad studier har sedan dess kunnat påvisa signifikanta skillnader i leukocyters telomerlängd, då patienter med olika sjukdomar jämförts med friska kontroller. De bakomliggande mekanismerna är dock oklara i dagsläget. Ett stort antal faktorer tros kunna påverka telomerlängden, exempelvis arvet, ålder, hormoner, oxidativ stress, med mera. Dessutom varierar telomerlängden mellan olika individer, mellan olika celler och till och med mellan olika kromosomer inom en och samma cell.

I en aktuell avhandling har huvudfokus legat på att undersöka om telomerlängd kan agera biologisk markör vid cancer. Mer specifikt har telomerlängden analyserats hos patienter med bröst- respektive njurcancer, två helt skilda cancersjukdomar som båda uppvisar ett varierande förlopp beroende på exempelvis tumörtyp, histologisk grad och TNM-stadium.



Telomerlängd vid bröstcancer I bröstcancerstudien inkluderades 265 nydiagnostiserade bröstcancerpatienter och 446 kvinnliga kontroller i matchande åldersspann. Telomerlängden analyserades med hjälp av qPCR-teknik med god reproducerbarhet^{1,2}. Statistisk utvärdering visade att patienterna hade signifikant längre telomerer i blodets leukocyter jämfört med kontrollerna. Detta mönster sågs över alla åldersgrupper. Vidare visade sig telomerlängden bära på prognostisk information.

Bröstcancerpatienter med långa telomerer hade sämre överlevnadstid jämfört med patienter med kortare telomerer. Detta mönster sågs tydligast hos de med mer avancerad sjukdom (tumörstorlek över medianvärdet och/eller lymfkörtelengagemang). Multivariat överlevnadsanalys visade även att telomerlängd var en oberoende prognostisk faktor³.

Telomerlängd vid njurcancer Hos 105 patienter med nydiagnostiserad klarcellig njurcancer analyserades telomerlängden dels i perifera blodceller, dels i njurtumörer och korresponderande tumörfri njurkortex. Intressant nog uppvisade patienter med lång telomerlängd i blodets celler sämre prognos, vilket är i linje med resultatet i bröstcancerstudien. Denna koppling sågs dock endast i gruppen utan fjärrmetastaser, medan de med metastaser hade dålig prognos oavsett telomerlängd.

Multivariat överlevnadsanalys visade återigen att telomerlängd i blod är en oberoende prognostisk markör. Däremot sågs ingen signifikant koppling mellan överlevnadstid och telomerlängd hos tumörvävnad eller tumörfri njurkortex. Som väntat hade dock tumörerna signifikant kortare telomerer jämfört med den tumörfria vävnaden⁴.

FOKUS PÅ IMMUNFÖRSVARET

I två olika cancermaterial observerades alltså sämre prognos bland patienter med långa telomerer i blodets leukocyter. Vilka biologiska mekanismer skulle kunna ligga bakom dessa fynd? Vi spekulerade i att långa telomerer hos vissa patienter skulle kunna reflektera 1) ökade nivåer av faktorer med förmåga att aktivera enzymet telomeras och/eller 2) ett mer hämmat immunförsvar med färre celledelningar och således långsammare telomerförkortning.

Telomerasenzymet är, som tidigare nämnts, aktivt i de flesta cancerceller men uttrycks också i benmärgens hematopoetiska stam- och progenitorceller samt i aktiverade lymfocyter. En rad olika faktorer tros kunna inducera telomerasaktivitet, exempelvis flera olika cytokiner. När det gäller hämning av immunceller fokuserade vi på regulatoriska T-celler (Treg). Treg tros vara viktiga i vårt skydd mot autoimmunitet men anses samtidigt kunna hämma immuncellsaktivitet riktad mot tumörceller, exempelvis genom hämning av cytotoxiska T-celler. Ökade nivåer av Treg har observerats i såväl tumörvävnad som i perifert blod vid många olika tumörformer⁵.

Eftersom serumprover fanns tillgängliga från våra patienter med klarcellig njurcancer kunde cytokinanalys utföras med hjälp av multiplexteknologi. Totalt analyserades 17 olika cytokiner. På en subgrupp av dessa patienter kunde även telomerasaktivitet i tumörvävnaden mätas. Tre cytokiner (IL-7, IL-8 och IL-10) visade sig korrelera positivt med telomerlängden i tumörvävnad. Något förvånande sågs samtidigt en negativ korrelation mellan telomerasaktivitet och två av cytokinerna (IL-7 och IL-8). Även en trend mot negativ korrelation observerades mellan tumörtelomerlängd och telomerasaktivi-

tet. Däremot sågs ingen signifikant korrelation mellan telomerlängden i perifera blodceller och cytokinnivåer⁶.

Blodprov från en separat grupp av nydiagnostiserade njurcancerpatienter (n = 51) insamlades i syfte att mäta perifera nivåer av Treg-celler och att analysera telomerlängden i helblod (leukocyter) och i subpopulationer (T-celler, B-celler och myeloida celler). Treg (CD4+CD25^{high}CD127^{low/-}) tecken "high" och "low/-" identifierades med hjälp av flödescytometri. I enlighet med vår hypotes visade sig patienter med långa telomerer ha högre nivåer av Treg.

Det kanske mest intressanta fyndet var att starkast korrelation sågs mellan T-cellernas telomerlängd och andelen Treg. T-celler är typiska målceller för Treg-medierad hämning och om T-cellernas aktivitet hämmas är det logiskt att telomerna också bibehålls i högre grad. Däremot sågs ingen signifikant korrelation mellan Treg-nivåer och B-cellernas respektive de myeloida cellernas telomerlängd⁶.

TELOMERLÄNGDEN ÄR DYNAMISK

På populationsnivå ses generellt en förkortning av telomerlängden med åldern. Förkortade telomerer tros också vara en bidragande orsak till organdysfunktion. Om/hur telomerlängden förändras över kortare tidsintervall har dock varit oklart. I ett försök att undersöka detta närmare mätte vi telomerlängden hos en grupp jämnåriga (och överviktiga) individer (n = 50) där blodprov insamlats med ett sexmånadersintervall⁷.

Vi fann att hälften av individerna förkortade sina telomerer under denna period, medan övriga uppvisade stabil eller ökad telomerlängd. I en tidigare studie från vår grupp med tio års uppföljningstid observerades att individer med långa telomerer vid första provtagningsstillfälle uppvisade högre grad av telomerförkortning vid den uppföljande provtagningen⁸.

Samma mönster såg vi även i sexmånadersstudien, men förändringarna per månad var större i den sistnämnda studien. I en parallell studie på fem blodgivare detekterades en anmärkningsvärd telomerförkortning hos en av individerna under ett halvår, varefter telomerlängden stabiliserades. Övriga blodgivare låg mer stabilt i sin telomerlängd över de undersökta tidsintervallen⁷.

SAMMANFATTNING

Lång telomerlängd i perifera blodceller var en oberoende markör för sämre prognos vid både bröst- och njurcancer.

Njurcancerpatienter med långa telomerer i blodet hade högre nivåer av Treg-celler. Enligt vår hypotes kan detta spegla ett mer hämmat immunförsvar med färre celldelningar och därmed långsammare telomerförkortning.

Fyndet att telomerlängden hos leukocyter bär på prognostisk information skulle kunna ha betydelse för framtida behandlingsstrategier, exempelvis genom att identifiera patientgrupper med sämre respektive bättre prognos.

På populationsnivå ses generellt telomerförkortning över tid men på individnivå tycks telomerlängden uppvisa ett mer oscillerande mönster.

En framtida utmaning är att fastställa om telomerlängd kan användas som biomarkör inte bara på gruppnivå utan också på individnivå.

AVHANDLINGEN

Avhandlingen "Telomere length: dynamics and role as a biological marker in malignancy" återfinns i databasen DiVA <http://www.diva-portal.org>. Sök på exakt titel.

REFERENSER

1. Cawthon, R.M., Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res*, 2002. 30(10): p. e47.
2. Nordfjäll, K., et al., hTERT (-1327)T/C polymorphism is not associated with age-related telomere attrition in peripheral blood. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007. 358(1): p. 215-218.
3. Svenson, U., et al., Breast cancer survival is associated with telomere length in peripheral blood cells. *Cancer Res*, 2008. 68(10): p. 3618-623.
4. Svenson, U., B. Ljungberg, and G. Roos, Telomere length in peripheral blood predicts survival in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Res*, 2009. 69(7): p. 2896-901.
5. Zou, W., Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*, 2006. 6(4): p. 295-307.
6. Svenson, U., et al., Telomere length in relation to immunological parameters in patients with renal cell carcinoma. *PLoS One*, 2013. Article in press.
7. Svenson, U., et al., Blood cell telomere length is a dynamic feature. *PLoS One*, 2011. 6(6): p. e21485.
8. Nordfjäll, K., et al., The individual blood cell telomere attrition rate is telomere length dependent. *PLoS Genet*, 2009. 5(2): p. e1000375.

ULRIKA SVENSON, MED DR, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK BIOVETENSKAP, PATOLOGI, UMEÅ UNIVERSITET
ULRIKA.SVENSON@MEDBIO.UMU.SE





**"Ibland överskattas det
helhetsansvar för patienten
vi har och liknelsen med att
vi bedriver en slags sluten-
vård i hemmet."**



DET FINNS **RISKER** MED DELAT **VÅRDANSVAR**

Vårdformen Avancerad sjukvård i hemmet, ASIH, har en lång historisk bakgrund. Från enbart vård i livets slutskede för patienter med obotlig cancer på 70-talet till att i dag på en del håll även vårda cancerpatienter i tidigare skeden av sjukdomen och även patienter med andra svåra diagnoser än cancer, till exempel hjärtsvikt och MS. Men ASIH-vård kan innebära både för- och nackdelar. Särskilt ett delat vårdansvar mellan ASIH-team och läkare på en sjukhusklinik kan medföra vissa risker. Här redogör överläkare **Magnus Bäcklund**, ASIH Långbro Park, för både fördelar och risker.

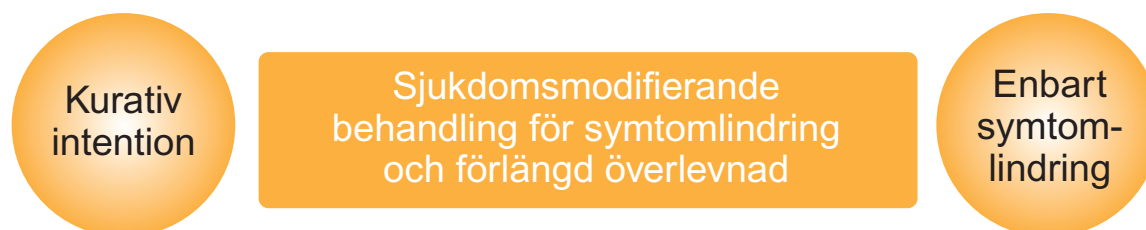
En cancerpatients resa genom sjukdomen och vården är ofta lång och periodvis kommer mer än en vårdgivare att vara inblandad samtidigt. Att parallellt bära ansvar för en patient innebär både för- och nackdelar.

En fördel kan vara att patienten får tillgång till mer än en slags kompetens. Visserligen har till exempel en onkologklinik ofta multiprofessionella team och multidisciplinära samarbeten med bland annat kirurger och med smärtmottagning. Men utanför sjukhusen kan komplementära resurser, som till exempel palliativ kompetens, finnas att tillgå.

En annan fördel, särskilt vid stora avstånd till specialistsjukhuset, är att ansvaret kan delas med vårdgivare som finns geografiskt närmare patienten. Särskilt uppskattat brukar det vara om denna vårdgivare kan göra insatser i hemmet. Vid "enkla" medicinska insatser, som enstaka injektioner eller infusioner, kan hemsjukvården skötas av distriktsköterska.

Vid mer komplexa behov kopplas ett ASIH-team in. ASIH står för avancerad sjukvård i hemmet, där "avancerad" dels syftar på komplicerade vårdbehov på grund av komplex symtomatologi och/

SJUKDOMSFÖRLOPP FRÅN BOTANDE TILL PALLIATIV VÅRD



Figur 1. Förenklad modell för ett sjukdomsförlopp, från vänster till höger. Ofta kan tidsperioden då olika sjukdomsmodifierande behandlingar erbjuds pågå under månader till år. Under denna period kan osäkerhet hos patienter, närstående och vårdgivare finnas kring vårdnivå och vårdens egentliga inriktning. Tvärtom är intentionerna under kurativ fas och senpalliativ fas, då enbart symtomlindring erbjuds, ofta tydlig.

eller behov av avancerad utrustning (smärtpump, andningsutrustning, och så vidare) och dels på behovet av att kunna komma i kontakt med vården under dygnets alla timmar, veckans alla dagar.

Nackdelarna med "för många kockar" kring patienten är de patientsäkerhetsmässiga riskerna, då behovet av full insyn i vad de andra vårdgivarna gör och har gjort är svår att få till. Även när det elektroniska journalsystemet delas mellan de olika aktörerna. Det finns risk både med att åtgärder missas att göra eller att saker görs dubbelt eller till och med att insatser som initieras motverkar varandra. Det kan bli förvirrande för patienter och till med medicinskt farligt. Detta gäller inte minst otydligheter kring läkemedelsordinationer (mer om detta nedan).

Dessutom kan olika information från olika vårdgivare bli motsäggande, eller åtminstone tolkas av patienten som motstridiga budskap. Dessa motstridigheter kan bland annat leda till att patienten får mer eller mindre förtroende för den ena eller andra vårdgivaren.

VÅRDFORMEN ASIH

Avancerade sjukvårdsinsatser i hemmet började i Sverige utvecklas på 1970-talet under namnet Lasarettansluten hemsjukvård, LAH, i Motala och senare i Örebro. Det startades för att erbjuda patienter med obotlig cancer i sent skede vård hemma till livets slut. Under de följande decennierna har utvecklingen fortsatt under lite olika namn och förkortningar (LAH, AHS, SBH, PAH och ASIH), ofta utgående från geriatrika

kliniker eller från vårdcentraler. På flera håll har en breddning skett mot att vårda cancerpatienter även i tidigare skeden av sjukdomen och mot andra svåra diagnoser än cancer, till exempel hjärtsvikt och MS. Vårdformen ASIH har flera fördelar, bland annat:

- Det medger god tillgänglighet till högkvalificerad vård dygnet runt.
- Patienten kan slippa åka till akutmotagningen.
- Patienten kan slippa sjukhusinläggning och medföljande risker för felmedicinering och sjukhusrelaterade infektioner.
- Hög kontinuitet kan upprätthållas.
- Ett multiprofessionellt och multidisciplinärt team kan erbjudas – i hemmet.
- Större möjlighet att få en bild av patientens vardag och hur den påverkas av sjukdomen.

Vårdformen kan beskrivas som ett mellanting mellan primärvård och specialistsjukvård och är närmast att likna vid "slutenvård", fast i hemmet.

ASIH LÅNGBRO PARK

ASIH Långbro Park utgår ifrån lokaler i Långbro park i Älvsjö i södra Stockholm. Hemsjukvården är indelad i två olika Cancerprofilerade team och ett Medicinskt team för andra diagnoser än cancer. I Långbro park ligger också den specialiserade, palliativa avdelningen med 16 vårdplatser (se även Onkologi i Sverige nr 1/10).

Totalt arbetar 15 läkare på ASIH Långbro Park. De har sin tillhörighet i

ett team eller på avdelningen, men kan vid behov rotera mellan enhetens olika delar för att täcka upp för varandra. Majoriteten av de anställda läkarna är specialistutbildade, varav fyra är geriatriker och tre onkologer. Även allmänmedicin, internmedicin, allmänkirurgi och anesthesi finns representerat i läkargruppen.

Verksamheten tillhör Stockholms läns sjukvårdsområde, SLSO, inom Stockholms läns landsting och slogs 1 januari i år ihop med ASIH Nacka till ASIH Nacka Långbro Park.

Vid ASIH Långbro Park ses cancerpatienter i sjukdomens alla skeden, både kurativt och palliativt – närhelst symtombördan är stor och avancerade sjukvårdsinsatser krävs. Vi tar helhetsansvar för patienten och dennes närstående med hjälp av ett multiprofessionellt team. I teamet ingår vårdyrkena läkare, sjuksköterskor, arbetsterapeut, sjukgymnast, kurator och dietist.

CANCERPATIENTENS "VÄG"

Ofta indelas cancerpatienter schematiskt i "kurativa" och "palliativa". Ofta är dock verkligheten mer komplex än så! Dels är patienten i kurativ fas snarare föremål för en *potentiellt* botande behandling än *garanterad* bot. Vid tidigt upptäckt bröstcancer eller malignt melanom är botchanserna goda men aldrig 100 procent! Dessutom finns patientgrupper, med till exempel glioblastom eller småcellig lungcancer, som får kurativt syftande behandling men där chansen till bot är högst begränsad.

Dels ges en "palliativ patient" inte sällan antitumoral behandling som kan vara livsförlängande och accepteras av



Viktiga och välbeprövade produkter. Långsiktigt säkrad tillgång. Nya priser*.

Navamedic är sedan 2010 svenskt ombud för ett antal onkologiska produkter som tidigare tillhandahölls av GSK och numera genom Aspen Pharmaceuticals. Exempelvis Puri-nethol® är en oersättlig komponent vid underhållsbehandling av Akut Lymfatisk Leukemi hos barn¹ medan Alkeran® (i kombination med prednisone) varit standardbehandling av myelom för mer än tre decennier². Och är fortfarande referensbehandling för nyare kombinationsbehandlingar³.

*) I flera europeiska länder har reglerande myndighet godkänt prishöjningar av dessa produkter i syfte att säkerställa långsiktig tillgång. I Sverige genomfördes dessa prisjusteringar den 1 nov 2012. Det är samtidigt viktigt att poängtera att inga patienter drabbas av den fulla kostnadsökningen då dessa läkemedel (tabletter och kapslar) även fortsättningsvis är subventionerade inom förmånssystemet.

Puri-nethol® (merkaptopurin)

Rx ATC L01BB02 cytostatiska medel. Tablett 50 mg. Indikation: För behandling av akut leukemi, speciellt hos barn. Kronisk myeloisk leukemi, både i tidiga och sena stadier. Behandling med Puri-nethol® bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling. Immunisering med levande vaccin kan orsaka infektioner hos patienter med nedsatt immunsvär. Datum för översyn av produktresumén 2011-07-20. Ingår i läkemedelsförmånen. Förpackning och pris: Tablett 50mg 25 st 698 kr. För fullständig produkt och prisinformation www.fass.se



Leukeran® (klorambucil)

Rx L01AA02 Cytostatiska medel. Filmtragerad tablett 2 mg. Indikation: Palliativ behandling av maligna lymfom. Behandling med Leukeran® bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling. Immunisering med levande vaccin kan orsaka infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar. Immunisering med levande vaccin rekommenderas därför inte. Eftersom Leukeran® kan ge irreversibel benmärgshämning ska blodstatus kontrolleras noggrant hos patienter under behandling. Datum för översyn av produktresumén 2010-10-18. Ingår i läkemedelsförmånen. Förpackning och pris: Tablett 2 mg 25 st 598 kr, 50 st 1.049 kr. För fullständig produkt och prisinformation www.fass.se



Myleran® (busulfan)

Rx L01AB01 Cytostatiska medel. Filmtragerad tablett 2 mg. Indikation: Behandling av utvalda fall av kronisk myeloisk leukemi. Behandling med Myleran® bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling. Blodstatus måste följas noggrant under behandling med Myleran® för att undvika alltför kraftig myelosuppression och risk för irreversibel benmärgsaplasi. Immunisering med levande vaccin kan orsaka infektioner hos patienter med nedsatt immunsvär. Datum för översyn av produktresumén 2010-10-19. Ingår i läkemedelsförmånen. Förpackning och pris: Tablett 2 mg 100 st 2.401,50 kr. För fullständig produkt och prisinformation www.fass.se



Alkeran® (melfalan)

Rx ATC L01AA03 cytostatiska medel. Filmtragerad tablett 2 mg samt pulver och vätska till injektionsvätska 50 mg. Indikation: Myelom, avancerad ovarialcancer. Alkeran® är ett cytotoxiskt läkemedel i klassen alkylarer. Behandling med Alkeran® bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling. Immunisering med levande vaccin kan orsaka infektioner hos patienter med nedsatt immunsvär. Datum för översyn av produktresumén 2010-10-18. Tabletterna ingår i läkemedelsförmånen. Injektionsvätskan ingår ej i läkemedelsförmånen. Förpackning och pris: Tablett 2 mg 25 st 708 kr, 50 st 1.249 kr. För fullständig produkt och prisinformation www.fass.se



Lanvis® (tioguanin)

Rx ATC L01 BB03 cytostatiska medel. Tablett 40 mg. Indikation: Akut myelosisk leukemi och Akut lymfoblastisk leukemi. Lanvis® kan användas i korta behandlingscykler i alla behandlingsstadier som föregår underhållsbehandling. Läkemedlet rekommenderas dock inte som underhållsbehandling eller annan kontinuerlig behandling under lång tid p g a hög risk för levertoxicitet. Lanvis® är ett aktivt cytotoxiskt medel för användning under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling med denna typ av läkemedel. Immunisering med levande vaccin kan orsaka infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar. Datum för översyn av produktresumén 2012-05-12. Ingår i läkemedelsförmånen. Förpackning och priser: Tabletter 40 mg 25 st 1.550 kr. För fullständig produkt och prisinformation www.fass.se



¹ (Conter, Valsecchi et al. 2007; De Moerloose, Suciu et al. 2010)

² Musto and D'Auria, 2007

³ Singhal et al, 1999; Rajkumar et al, 2005; Richardson et al, 2003



patienten med den förhoppningen, till och med till priset av biverkningar som överskrider de eventuella lindrande effekterna den har. Därför kan det vara av värde att dela upp den "palliativa fasen" i den period då sjukdomsmodifierande behandlingar ges och den sen-palliativa fas då "enbart" symtomlindring erbjuds (figur 1).

RISKER MED DELAT VÅRDANSVAR

En typisk cancerpatient ansluts till ASIH när den har spridd sjukdom med pågående antitumoral behandling, som ordineras från en sjukhusklinik, ofta onkologen eller hematologen. Vid återbesök till sin specialist, eller vid poliklinisk cytostatikabehandling, blir det ofta medicinändringar. Om dessa ändringar inte införs i det gemensamma journal-systemet kommer inte ASIH-läkarnas ordinationer vara fullständiga eller korrekta.

Detta märks av i ASIH vid olika situationer:

- Vid mottagningsbesöket ges en muntlig ordination eller handskriven lapp (till exempel höjd morfinsdos, nedtrappning av kortison).
- Medicinändringen nämns i journaltext, men genomförs inte i läkemedelsmodulen.
- Cytostatikabehandlingen med dess tillägg av antiemetika med mera ordineras i ett separat system som inte kan läsas av andra vårdgivare.

Om medicinändringar görs utan att föras in i läkemedelsjournalen är risken stor för felmedicinering, till exempel felaktig dosering eller att antibiotika- eller kortisonbehandling fortsätter fast den skulle ha avslutats. Att bara använda patienten som budbärare är också patientosäkert, eftersom informationen måste nå ansvarig läkare som står för alla ordinationer. Oftast fungerar samarbetet mycket bra, men ser man till antalet avvikelser som rapporteras så rör dessa ofta just risker, eller direkta fel, kring läkemedelsordinationer när det är flera kockar inblandade.

Liknande problematik med bristande kommunikation ses i ASIH kring andra

klunikers beställning av prover. Ibland ordineras prover utan att ASIH meddelas. Ibland upptäcks provbeställningar i förbigående eller så får ASIH höra från patienten att prover ska tas ...

Ibland överskattas det helhetsansvar för patienten vi har och liknelsen med att vi bedriver en slags slutenvård i hemmet. Vi har så många patienter, och gör dagliga prioriteringar vilka som behöver oss mest, så vi kan inte timme för timme följa i journalen om någon annan vårdgivare förändrar något i vårdinnehållet eller i läkemedelslistan. Den nya informationen måste nå oss på ett säkert sätt. Enklast via telefon till ansvarig sköterska eller läkare.

BRYTPUNKTER

Under cancersjukdomens förlopp (figur 1) kan flera olika brytpunkter identifieras då sjukdomen och därmed vårdens inriktning ändrar karaktär. En viktig sådan brytpunkt att lära sig att känna igen kallas "brytpunkt till palliativ vård i livets slutskede". Det samtal som då är påkallat att hålla med patient och närstående definieras av Socialstyrelsens termbank som: "Samtal mellan ansvarig läkare och patient om ställningstagandet att övergå till palliativ vård i livets slutskede, där innehållet i den fortsatta vården diskuteras."

En ledstjärna för vården efter detta brytpunktssamtal är ett av WHO:s viktiga kriterier för palliativ vård, att "varken påskynda eller uppskjuta döden".

Att känna igen övergången mot livets slut i ett sjukdomsförlopp som kanske sträckt sig över år kan vara svår, även när läkarkontinuiteten varit god. Det kräver träning och erfarenhet. Att göra bedömningen kompliceras av svårigheten att förstå orsakerna till patientens tillstånd och besvär och skilja mellan behandlingskomplikationer, tillfällig försämring på grund av till exempel en infektion, eller sjukdomens naturförlopp.

Det kräver också ett visst mod och en viss mognad hos läkaren att ta konsekvenserna av att ha identifierat denna avgörande brytpunkt.

Här ställs ibland de olika vårdgivarnas uppfattningar mot varandra! Ordinerande läkare får en bild av patienten

på sjukhuset och ansvarig läkare i hem-sjukvården en annan bild. De arbetar också var och en på delvis olika uppdrag, kan ha olika fokus, kompetens och erfarenhet. Det bästa för patienten är då förstås att denne får del av de olika läkarnas och deras teams kunskaper, och att det läkarna emellan förs en dialog som leder till en gemensam bedömning. Därutöver att patienten blir lyssnad på och får svar på sina frågor och en samstämmig information.

FRAMTIDEN

I Stockholmssjukvården finns en tydlig riktning mot att minska antal slutenvårdplatser och öppenvårdsbesök inom universitetssjukvården. En del av de insatser som flyttas ut ska tas om hand via en expansion av ASIH-uppdraget. De nu befintliga ASIH-aktörerna har olika huvudmän, där de landstingsdrivna verksamheterna är i minoritet. Detta sammantaget kommer att ställa ökande krav på samordning för att säkerställa välfungerande vårdkedjor och ett effektivt och patientsäkert utnyttjande av befintliga vårdresurser.

För att uppnå detta för våra inskrivna patienter har vi ett ständigt pågående patientsäkerhetsarbete med avvikelsehantering, säkerhetsronder varje morgon och en ständig dialog med våra främsta samarbetspartner på sjukhus och i primärvård.

Just nu pågår på ASIH Långbro Park ett forskningssamarbete med en doktorand från Kungliga tekniska högskolan (KTH) i Stockholm, som studerar hur det delade ansvaret fungerar i praktiken. Vi har också projekt på planeringsstadiet tillsammans med Sveriges enda patientsäkerhetsprofessor, Richard Cook, på KTH där vi vill studera riskerna med glapp i vårdkedjor och bristande informationsöverföring mellan olika vårdaktörer.

REFERENS

1. Regionala cancercentrum i samverkan (2011). Nationellt vårdprogram för palliativ vård 2012–2014.

MAGNUS BÄCKLUND, ÖVERLÄKARE OCH MEDICINSKT ANSVARIG LÄKARE, ASIH LÅNGBRO PARK
MAGNUS.BACKLUND@SLL.SE





Många önskar att de inte sköt upp saker till morgondagen.

En del önskar att de kunde.

De flesta av oss tänker aldrig på hur många dagar vi har kvar. Men vissa tänker inte på något annat. Tid är den dyrbaraste av tillgångar. Och för den, vars dagar plötsligt går att räkna, är varje ny dag värdefull på ett sätt som vi andra aldrig kan förstå.

Avastin® (bevacizumab) är godkänt som kombinationsbehandling i första linjen vid metastaserad kolorektalcancer, icke-småcellig lungcancer, bröstcancer, njurcellscancer och avancerad ovarialcancer.

Nu godkänt – Avastin som kontinuerlig behandling vid spridd kolorektalcancer^{1,2}

Avastin® (bevacizumab)

Indikationer: Som första linjens behandling av patienter med metastaserad:

Kolorektalcancer – Avastin i kombination med fluoropyrimidin-baserad kemoterapi.

Bröstcancer – Avastin i kombination med paklitaxel eller capecitabin.

Njurcellscancer – Avastin i kombination med interferon alfa-2a.

Icke-småcellig Lungcancer – Avastin i tillägg till platinabaserad kemoterapi, undantaget histologi som domineras av skivepitelcancer.

Ovarialcancer – Avastin i kombination med karboplatin och paklitaxel, även vid recidiv tillsammans med karboplatin och gemcitabin.

Dosering: 5, 7.5, 10 eller 15 mg/kg i.v. var 2–3:e vecka beroende på indikation.

Beredningsform och förpackningar: Koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml, 4 ml och 16 ml.

Varningar och försiktighet: GI-perforation, fistlar, sårhäkning, hypertension, proteinuri, tromboemboli, neutropeni, hjärtsufficiens, blödning.

Kontraindikationer: Graviditet.

För mer information: www.fass.se, Roche AB, www.roche.se, tel 08- 726 12 00

Produktresumé uppdaterad 2012-11-15. (L01XC07, Rx, EF).

1) www.fass.se

2) Bennouna et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2012; 10.1016/S1470-2045(12)70477-1

AVASTIN®
bevacizumab
Leading angiogenesis
inhibition

Nybygggaranda inom RCC Syd

Regionalt cancercentrum syd omfattar Blekinge, Halland, Kronoberg och Skåne. Uppdraget är bland annat att minska risken för insjuknande i cancer, förbättra vården och omhändertagandet och förlänga överlevnaden för de 1,7 miljonerna invånare. Här följer en lägesrapport från RCC Syd, skriven av **Mef Nilbert**, chef, **Jenny Patera**, kommunikatör och **Stefan Rydén**, ställföreträdande chef.

Regionalt cancercentrum syd (RCC Syd) är ett av sex regionala cancercentrum med uppdrag att förverkliga målen i den nationella cancerstrategin, *En nationell cancerstrategi för framtiden* (SOU 2009:11). RCC Syd innefattar drygt 1,7 miljoner invånare i Region Skåne, Region Halland, Landstinget Kronoberg och Landstinget Blekinge. I En nationell cancerstrategi för framtiden fastslås behovet av en nationell, långsiktig och målmedveten strategi för att cancer vården ska behålla och förbättra sina resultat. Cancerstrategin har uppsatt nationella mål att:

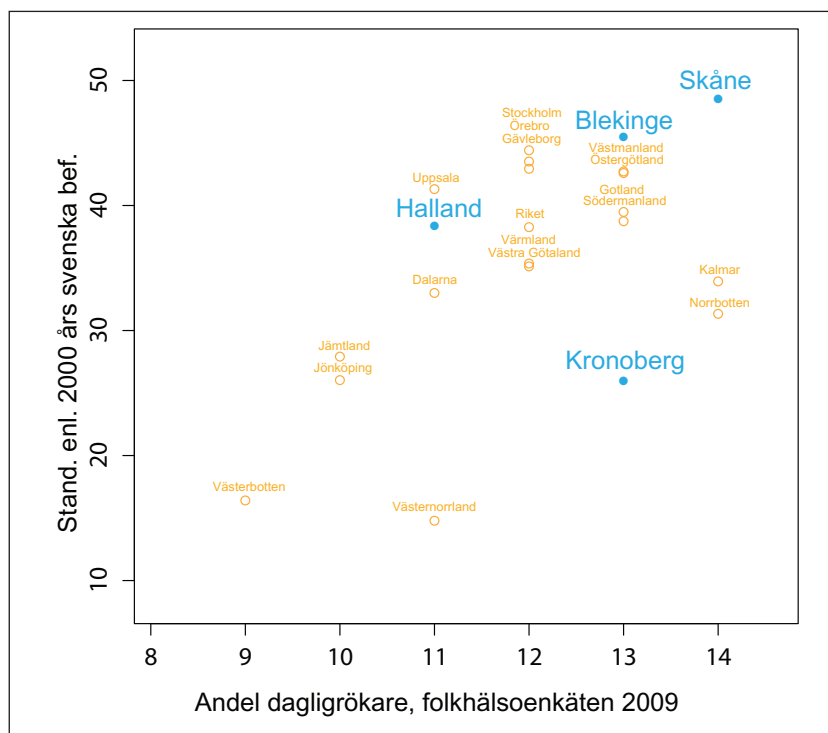
- Minska risken för insjuknande i cancer.
- Förbättra kvaliteten i omhändertagandet av patienter med cancer.
- Förlänga överlevnadstiden och förbättra livskvaliteten efter en cancerdiagnos.
- Minska regionala skillnader i överlevnadstid efter en cancerdiagnos.
- Minska skillnader mellan befolkningsgrupper i insjuknande och överlevnadstid

Det är i hälso- och sjukvårdens vardag många av dagens brister uppmärksammas och det är också där de förbät-

ringar RCC arbetar för ska komma framtidens cancerpatienter till godo.

Därför bedrivs huvuddelen av RCC Syds arbete i hälso- och sjukvårdsorganisationen med målsättningen att alla

LUNGCANCER, ÅLDERSSTANDARDISERAD INCIDENS 2010

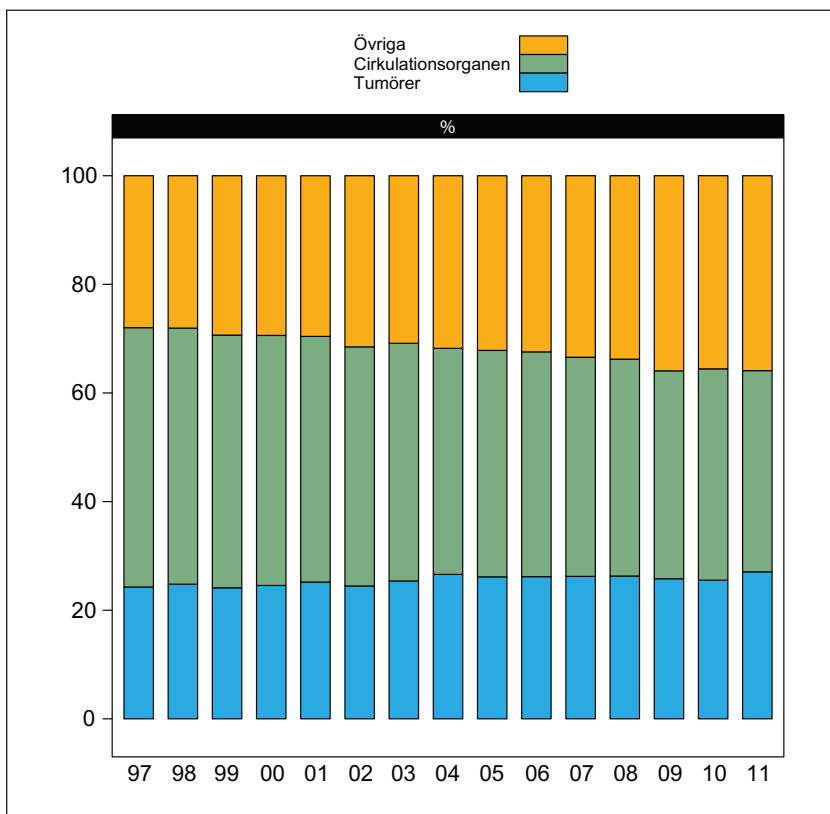


Figur 1. Incidensen av lungcancer (på y-axeln) relativt frekvensen rökning (på x-axeln) i de olika regionerna/landstingen visar att Skåne har den högsta andelen rökare och den högsta förekomsten av lungcancer inom RCC Syds område.



– cancervård i nutiden
forskning för framtiden –

DÖDSORSAKER I BLEKINGE, HALLAND, KRONOBERG OCH SKÅNE



Figur 2. Cancer (blå) är den näst största dödsorsaken efter hjärt-kärlsjukdomar (grön). Men medan dödligheten i hjärt-kärlsjukdom minskar ligger cancer stabilt på 20 procent. De cancerformer som orsakar flest dödsfall är lungcancer, kolorektalcancer, prostatacancer, pankreascancer och bröstcancer.

medarbetare kopplade till cancerdiagnostik, vård, uppföljning och forskning ska medverka i projekt och förbättringsarbete.

NULÄGET

I södra sjukvårdsregionen har antalet cancerfall fördubblats mellan 1971 och 2011, från knappt 6 000 till drygt 12 000 och antalet cancerpatienter förväntas fördubblas från dagsläget till år 2030, framför allt beroende på att andelen äldre i befolkningen ökar. Den åldersstandardiserade cancerincidensen i Skåne ligger över genomsnittet för landet och är också högre än incidensen i Blekinge, Halland och Kronoberg.

Trots att livsstilsfaktorer har satts i samband med en ökad cancerrisk har arbetet med preventiva (förebyggande) åtgärder varit begränsat och saknat samordning. I Sverige röker cirka 15 procent av befolkningen. Åtta av tio lungcancerfall beräknas vara rökassocierade. Om man korrelerar rökning med lungcancer

”Det är nybyggarganda över RCC-konceptet och ett stort engagemang bland de anställda.”

ser man skillnader mellan regionerna som bekräftar att problemen inom region Syd är större i Skåne än i Blekinge, Halland och Kronoberg (figur 1).

Cancer är efter hjärt- och kärlsjukdom den ledande dödsorsaken, men medan dödligheten i hjärt- och kärlsjukdom minskar orsakar cancer en stabil andel av dödsfallen om drygt 20 procent (figur 2). De cancerformer som orsakar flest dödsfall är lungcancer, kolorektalcancer, prostatacancer, pankreascancer och bröstcancer.

Den svenska cancervården är i ett internationellt perspektiv god, men fragmenterad. RCC Syds område innefattar både landsbygd och storstad och har en stor andel utlandsfödda individer. Inom ett begränsat geografiskt område finns Skånes universitetssjukhus i Malmö och Lund och 15 akut- och närsjukhus.

Baserat på Socialstyrelsens rapport *Cancer i Sverige - Insjuknande och överlevnad utifrån regional och socioekonomisk indelning* kan man uppskatta att regionala och socioekonomiska skillnader årligen orsakar förtida död hos 300 respektive 600 patienter inom RCC Syds upptagsområde. De flesta cancerpatienter och deras närstående kommer att ha ett stort antal vårdkontakter och många beskriver väntetider, osmidiga övergångar och kommunikationsproblem mellan vårdinstanser.

Hälso- och sjukvården behöver förbättra omhändertagandet och skapa strukturer för att ta tillvara på patienter och närståendes erfarenheter och synpunkter.

Sverige tappar mark inom klinisk forskning med ett minskat antal startade och pågående kliniska studier och en mindre andel patienter som behandlas i kliniska studier. Samtidigt är den experimentella cancerforskningen ett fokusområde vid Lunds universitet och genom populationsbaserade register som till exempel kvalitetsregister vid cancer finns unika forskningsmöjligheter.

RCC kan spela en viktig roll i att stimulera behandlingsrelaterad forskning genom att arbeta för samverkan mellan kliniker, registeransvariga och forskare med epidemiologisk kompetens.

FÖRBÄTTRINGSARBETE INOM TIO OMRÅDEN

RCC:s arbete bedrivs inom tio fokusområden och för vart och ett av dessa har RCC Syd prioriterat insatser som presenteras nedan.



Förebyggande insatser och tidig upptäckt av cancer

Det här vill vi göra:

- Riktade primärpreventionsprojekt
- Aktivt deltagande i screening
- Kartläggning av riskbeteende
- Utredning via diagnostiska center

RCC Syd kartlägger livsstilsfaktorer relaterade till cancer, till exempel rökning, solvanor och fysisk aktivitet som bas för riktade preventiva interventionsprojekt. Framgångsrikt preventivt arbete kräver samverkan med till exempel primärvård, skola och intresseföreningar i kost- och motionsprojektet och med forskare. RCC Syd arbetar också för ett högt deltagande i nationella screeningprogram, i första hand genom att hitta strategier för att öka deltagandet, till exempel genom påminnelser och flerspråkig information.

Diagnostiska center är en modell för effektiv utredning av patienter med symtom på allvarlig sjukdom. I samarbete med primärvården och sjukhuset i Kristianstad har RCC Syd startat en försöksverksamhet med snabbutredning av patienter med symtom på allvarlig sjukdom som följs upp i ett forskningsprojekt kring patientupplevelser, ledtider, resursförbrukning och hälsoekonomi.



Vårdprocesser

Det här vill vi göra:

- Skapa patientprocesser med en tydlig färdplan
- Erbjud utbildning i processarbete

Effektiva och sammanhållna vårdprocesser är en kärnverksamhet i RCC Syd. Vårdprocesserna kallas patientprocesser för att betona fokus på patienten. Arbetet koordineras av en eller två regionala patientprocessledare för varje diagnosområde. Dessa samarbetar med lokala team på regionens olika sjukhus. Exempel på konkreta förbättringar är införande av kontaktsjuksköterskor, förkortade väntetider, förbättrade rutiner och etablering av multidisciplinära terapikonferenser.

Att bedriva patientprocessarbete ställer krav på kunskap om förändringsarbete och processtyrning. Ett utbildningsprogram erbjuds och de team som deltagit har mer effektivt kunnat bedriva förändringsarbete.



Psykosocialt stöd, rehabilitering och palliativ vård

Det här vill vi göra:

- Säkra tillgång till rehabilitering och palliation
- Samordna bedömningen av rehabiliteringsbehov och tillgången till rehabiliteringsinsatser

- Kartlägga den palliativa vården och stimulera utveckling av avancerad vård i hemmet

En stor del av cancerpatienterna upplever psykiska besvär som trötthet, depression och ångest – symptom som kan påverkas med ett gott psykosocialt omhändertagande. Bedömning av rehabiliteringsbehov ska ingå rutinmässigt och återkommande i hela vårdförloppet. Alla patienter ska ha en individuell rehabiliteringsplan. RCC Syd arbetar för att säkra jämlik tillgång till psykosocialt stöd i förhållande till bostadsort, utbildningsnivå och socioekonomisk status.

Patienter med obotlig cancer lever i dag allt längre och med god livskvalitet. Förlängd canceröverlevnad ställer ökade krav på palliativ kompetens, såväl på specialiserade enheter som inom primärvård och kommunal vård. I Sverige har traditionen varit att man remitterat patienter till palliativ vård sent i sjukdomsförloppet.

Nya vetenskapliga data visar tvärtom att tidigt insatt palliativ vård med understödande behandling, närståendestöd och helhetssyn ökar livskvaliteten. Målsättningen är att alla patienter med behov utan dröjsmål ska erbjudas palliativ vård med hög kompetens. Det finns stora skillnader inom den palliativa vården.

RCC Syd kartlägger därför förutsättningar, möjligheter och hinder för snabb och jämlik tillgång till högkvalitativ palliativ vård. Avancerad vård i hemmet är ett utvecklingsområde där man med ny teknik och samarbete mellan olika vårdgivare kan förbättra stöd till patient och närstående och möjliggöra för svårt sjuka patienter att få vistas i sin hemmiljö.

En viktig samarbetspartner är Palliativt centrum för forskning och utveckling i Lund.



Patientens ställning i cancervården

Det här vill vi göra:

- Kartlägga geografiska och socioekonomiska skillnader
- Utbilda patientföreträdare
- Möta unga vuxnas särskilda behov
- Utbilda kontaktsjuksköterskor
- Erbjud individuella vårdplaner
- Tydliggöra möjligheten till second opinion

Inom RCC Syd finns sedan flera år en struktur för samverkan med patientrepresentanter, vilket lett till flera gemensamma utvecklingsprojekt, till exempel kring kontaktsjuksköterskans uppdrag, patientinformation och biobanksfrågor. De geografiska och socioekonomiska skillnader som påvisats i cancervården kräver särskild granskning och fördjupad analys, till exempel avseende överlevnad i relation till bostadsort och socioekonomisk status.

RCC Syd erbjuder patientföreträdarutbildning i syfte att förbättra kunskapen om hälso- och sjukvårdens organisation och regelverk och optimera samverkan med patientföreträdare. Ett särskilt utvecklingsarbete riktas mot unga vuxna (18–30 år) som har särskilda behov som inte till fullo har uppmärksamats eller kunnat tas tillvara i den befintliga sjukvården.

Kontaktsjuksköterskans funktion har under senaste åren utvecklats inom cancervården med målsättningen att alla cancerpatienter ska knytas till en kontaktsjuksköterska. Inom RCC Syd har ett nätverk med 150 kontaktsjuksköterskor etablerats och dessa ingår aktivt i utvecklingsarbetet kopplat till patientprocesserna. I samarbete med RCC Väst har en högskoleutbildning för kontaktsjuksköterskor startat. Kontaktsjuksköterskans funktion kan också fördjupas genom specialkunskap inom olika områden som till exempel kliniska studier och rehabilitering.

I ett nationellt samverkansprojekt arbetar RCC Syd med att införa en individuell och lättillgänglig vårdplan för cancerpatienter där också rehabilitering ingår som en del av planen. Patienter och närstående behöver också ökad kännedom om möjligheten till second opinion så att detta är lätt tillgängligt för alla cancerpatienter.



Utbildning och kompetensförsörjning

Det här vill vi göra:

- Kartlägga utbildnings- och kompetensbehov

Tillgång till rätt kompetens är en nyckelfråga för en högkvalitativ cancervård och tillsammans med de fyra huvudmännen ska RCC Syd upprätta prognoser för kompetensförsörjning. Cancervår-

den ställer höga krav på specialkompetenser inom diagnostik, behandling, omvårdnad, rehabilitering och palliation. Cancervårdens komplexitet ökar och ställer krav på nya teknologier, läkemedel och behandlingsprinciper såväl som ökad multidisciplinär och tvärprofessionell samverkan. Att på bästa sätt ta tillvara kompetensen hos alla yrkesgrupper är av största vikt för att utveckla det multiprofessionella teamarbetet och skapa mervärde för patienten.



Kunskapsstyrning

Det här vill vi göra:

- Öppet redovisa och populärvetenskapligt presentera kvalitetsregisterdata
- Följa upp patientrapporterade mått och seneffekter i samverkan med nationella och regionala expertgrupper

Data från kvalitetsregister och forskningsstudier behöver i långt större omfattning föras tillbaka till verksamheter, politiker, beslutsfattare, allmänhet och patienter genom öppen redovisning, ökad tillgänglighet och populärvetenskaplig presentation. Öppna redovisningar utgör en grund för jämförelse och åtgärdande av brister.

I dag sker inrapporteringen till stor del manuellt och med fördröjning. Ansvariga behöver i denna funktion stöd, till exempel från sekreterare eller forskningssköterskor och i form av systemutveckling för förenklad dataöverföring. Nyckeltal för öppen redovisning definieras i samarbete med professionen och kommuniceras populärvetenskapligt till verksamhet, beslutsfattare och patientföreträdare.

En brist i många av dagens kvalitetsregister är avsaknad av patientrapporterade mått som till exempel upplevd livskvalitet samt akuta och sena biverkningar. Detta vill RCC Syd ändra på genom att definiera indikatorer, måttal och strukturer för inrapportering av liknande parametrar till kvalitetsregistren.



Klinisk cancerforskning och innovation

Det här vill vi göra:

- Stimulera klinisk registerforskning
- Öka deltagandet i kliniska studier genom forskningssjuksköterskor vid länsjukhusen, samordnad studiere-

krytering och etablering av en hemsida för kliniska prövningar

- Strukturerat samverka med den forskande bioteknik- och läkemedelsindustrin
- Implementera en gemensam biobanksstruktur

Cancerforskningen inom RCC Syds område är aktiv. Experimentella och translationella forskargrupper kommer att arbeta i nära anslutning till RCC:s lokaler vid Medicon Village i Lund, vilket skapar en inspirerande och innovativ forskningsmiljö.

RCC Syd vill särskilt stödja den kliniska cancerforskning som kopplas till kvalitetsregister och kliniska studier. De kvalitetsregister som kopplas till olika cancerformer samlar stora datamängder som är en värdefull bas för klinisk forskning. Deltagande i kliniska studier är en nyckelfråga för att vidareutveckla behandlingsprinciper, accelerera införandet av nya behandlingsprinciper och öka överlevnaden. I dag deltar endast 1 av 10 cancerpatienter i regionen i en klinisk studie och frekvensen varierar mellan sjukhusen.

Det finns svenska kliniker som i dag uppnår 40 procent inklusion och den nationella målnivån föreslås vara 30 procent. Mot denna bakgrund behövs en kraftfull insats för ökat deltagande i kliniska studier. Vid akut- och närsjukhusen behöver tillgången på forskningssjuksköterskor öka för att säkra deltagande i kliniska studier. För att nå målet om att en av tre patienter ska ingå i en klinisk studie krävs att studieinklusion görs möjlig på fler enheter inom RCC Syd. Kontaktsjuksköterskor får genom vidareutbildning inom forskning en viktig roll för att identifiera patienter lämpliga för prövningar, till exempel i samband med multidisciplinära terapikonferenser.

Etablering av biobanker är en viktig fråga för klinisk forskning. RCC Syd har en deltidsanställd projektledare med ansvar för etablering av regionala tumörprovsamlingar. Arbetet för en regional biobanksstruktur har initierats med strukturer för insamling av blod- och tumörprover med koppling till Region Skånes biobanksanläggning vid Medicon Village.



Ledningsfunktion, samverkan och uppföljning av cancervårdens kvalitet

Det här vill vi göra:

- Vara en aktiv partner inom RCC:s nationella samverkan
- I ökande omfattning koppla kvalitetsregisterdata till uppföljning av cancervårdens kvalitet

RCC Syd ingår i den nationella samverkansgruppen för RCC inom Sveriges kommuner och landsting och har representanter i olika arbetsgrupper, till exempel utveckling av INCA-plattformen och nationella kvalitetsregister. Uppföljning av cancervårdens kvalitet sker i första hand via kvalitetsregisterdata som i ökande omfattning behöver användas för verksamhetsutveckling.

RCC Syd ska kommunicera trender, kvalitetsindikatorer och nyckeltal till profession, beslutsfattare och allmänhet så att identifierade brister kopplas till ett förbättringsarbete.



Utvecklingsplan för cancer vården i sjukvårdsregionen

Det här vill vi göra:

- Ta fram en strategisk utvecklingsplan för cancer vården och implementera denna i verksamheten

RCC Syd har utvecklat en regional cancerstrategi som ligger till grund för ett arbete med en regional cancerplan som konkretiserar strategins idéer i den kliniska vardagen.



Nivåstrukturering

Det här vill vi göra:

- Stimulera ökad användning av regionala diagnostik- och behandlingskonferenser
- Medverka i nationella och arbeta med regionala nivåstruktureringssprojekt

Multidisciplinära teamkonferenser utgör en möjlighet att bredda kompetensen i medicinska beslut. Virtuella rondrum finns på flera platser i regionen och RCC Syd försöker genom olika insatser stimulera deltagande i konferenser mellan sjukhusen i södra sjukvårdsregionen.

Nivåstrukturering avser att säkra att cancerbehandling sköts av enheter med stor erfarenhet såväl av primär behandling som omhändertagande av kompli-



Eporatio® (epoetin theta)

- ett prisvärt erythropoietinläkemedel som kan förvaras 7 dagar i rumstemperatur¹⁾.

Eporatio har genomgått ett omfattande kliniskt prövningsprogram med nästan 2000 individer. Läkemedlet är godkänt för både subkutan och intravenös administrering.

Eporatio har i studier visat likvärdig terapeutisk respons som NeoRecormon vid samma dosering. Byte till Eporatio förväntas ge samma behandlingsresultat²⁾.

Eporatio har upp till 63% lägre pris jämfört med NeoRecormon³⁾. För aktuella prisjämförelser mot andra erythropoietiner, se www.tlv.se.

Vill du veta mer om Eporatio?

Beställ vår faktabroschyr "Eporatio i kort-het" och vår innehållsrika patientbroschyr genom att skicka e-post till info@teva.se.



Eporatio® (Epoetin theta, rekombinant humant erythropoietin), färdigfyllda sprutor 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 10 000, 20 000 och 30 000 IE. B03XA01. Receptbelagt läkemedel. Indikationer: Behandling av symtomatisk anemi associerad med kronisk njursvikt hos vuxna patienter och behandling av symtomatisk anemi hos vuxna cancerpatienter med icke myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi. Datum för översyn av produktresumé 2010-07-22. Ingår i förmånssystemet. Se www.fass.se för fullständig förskrivningsinformation inkl. pris. ¹⁾Under en enstaka period kan Eporatio förvaras i rumstemperatur upp till 7 dygn, enligt SPC på www.fass.se. ²⁾European Medicines Agency (EMA): European Public Assessment Report (EPAR) for Eporatio® (H-C-1033). ³⁾www.tlv.se AUP mars 2013 jämfört med NeoRecormon® Roche AB. Prisskillnad per spruta 32-63% i jämförbara styrkor (1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 10 000 och 30 000 IE).



Teva Sweden AB

Järnvägsgatan 11 | Box 1070 | 251 10 Helsingborg
Tel 042 12 11 00 | Fax 042 12 11 08 | www.teva.se



kationer, multiprofessionella team, väl-etablerad samverkan med remitterande verksamheter, långsiktigt utbildningsprogram och etablerad forskning. Vad som krävs avseende behandlingsmöjligheter och patientunderlag för att säkra en god vård varierar och måste baseras på vetenskaplig evidens. Vissa diagnoser kan kräva centrering till ett eller ett fåtal center i Sverige.

Arbetet med nationell nivåstrukturering leds av RCC i samverkan medan varje RCC har ett ansvar att bidra till en optimal nivåstrukturering inom sitt område. För andra cancerformer kan kvalitetsvinster nås genom att samla verksamheten vid ett antal specialiserade enheter inom regionen.

MYCKET ATT GÖRA

Den nationella cancerstrategin är ambitiös. RCC:s uppdrag är omfattande, men ger samtidigt unika möjligheter att flytta fram positionerna. RCC har nu arbetat i ett par år även om organisationen först i och med 2013 permanentats i södra sjukvårdsregionen. Klara tidplaner för arbetet finns.

Detta kan exemplifieras med att man efter två år till exempel ska ha etablerat ett program för cancerprevention och tidig upptäckt av cancer, vara igång med arbete för att effektivisera vårdprocesserna, inventera resurserna för psykosocialt stöd och palliativ vård, utarbeta en plan för hur klinisk forskning och innovation ska stärkas, ha planer för utveck-

lingen av regionens cancervård och för utbildning och kompetensförsörjning.

Redan efter tre år ska programmen till stora delar ha genomförts och efter fyra år ska effektiviseringsarbete ha genomförts. De övergripande målen följs upp genom expertbedömningar, jämförelser och regelbundna uppföljningar bland annat genom samverkan via SKL och årliga platsbesök från Socialstyrelsen med start 2013.

Det är nybygggaranda över RCC-konceptet, stort engagemang bland de anställda och dagligen sker möten med personer med annan kunskap och andra infallsvinklar – detta gör arbetet ytterst stimulerande!

MEF NILBERT, CHEF, REGIONALT CANCERCENTRUM SYD
MEF.NILBERT@MED.LU.SE



JENNY PATERA, KOMMUNIKATÖR, REGIONALT CANCERCENTRUM SYD
JENNY.PATERA@SKANE.SE



STEFAN RYDÉN, STÄLLFÖRESTRÄDANDE CHEF, REGIONALT CANCERCENTRUM SYD
STEFAN.RYDEN@SKANE.SE





Nu kan du lätta
patienternas börda
på ett helt nytt sätt.

Den första godkända JAK1/JAK2-hämmaren vid myelofibros

Myelofibros är en svårt handikappande sjukdom där splenomegali och en rad andra symtom försämrar patientens livskvalitet till en nivå som motsvarar den vid AML. Men nu kan du med hjälp av Jakavi lätta sjukdomsbördan för den här utsatta gruppen. 97 % av de behandlade patienterna uppnådde en snabb och bestående reduktion av sin mjältevolym, i tillägg till en signifikant förbättring av övriga symtom^{1, 2} – vilket ökade livskvaliteten. Jakavi tolereras också väl och har en hanterbar säkerhetsprofil.¹⁻³ Lätta bördan nu.

 **JAKAVI**TM
ruxolitinib

Jakavi (ruxolitinibfosfat) **Indikation:** Jakavi är avsett för behandling av sjukdomsrelaterad splenomegali eller symtom hos vuxna patienter med primär myelofibros (även kallat kronisk idiopatisk myelofibros), post-polycythaemia vera-myelofibros eller post-essentiell trombocytemi-myelofibros. **Dosering:** Rekommenderad startdos av Jakavi är 15 mg två gånger dagligen för patienter med ett trombocyttal på 100 till 200 (x 10⁹/l) och 20 mg två gånger dagligen för patienter med ett trombocyttal >200. Det finns begränsad mängd information som kan utgöra grund för rekommendation om startdos för patienter med trombocyttal mellan 50 och <100. Den högsta rekommenderade startdosen till dessa patienter är 5 mg två gånger dagligen och dosen bör titreras med försiktighet. **Kontraindikation:** Graviditet och amning. **Varningar och försiktighet:** Behandling med Jakavi kan orsaka hematologiska biverkningar, däribland trombocytopeni, anemi och neutropeni. En fullständig blodkroppsräkning, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar, måste göras innan behandling med Jakavi påbörjas. Behandlingen ska avbrytas vid trombocyttal under 50 eller absoluta neutrofilital under 0,5. **Förpackning:** Burk om 60 tabletter i styrkorna 5, 15, och 20 mg. För pris, se www.fass.se. Produktresumén godkänd 2012-08-23. R, EF. ATC-kod L01XE18. För fullständig information se www.fass.se.

Referenser: 1. Harrison C et al. N Engl J Med. 2012;366(9):787-798. 2. Verstovsek S et al. N Engl J Med. 2012;366(9):799-807. 3. www.fass.se

GENETISKT MODIFIERADE T-CELLER KAN BOTA CANCER

Genom att modifiera en cancerpatients egna T-celler med att uttrycka en ny antigenbindande receptor och sedan ge dessa åter är det möjligt att specifikt döda patientens tumörceller. Vid Uppsala Universitet har professor Magnus Essands och docent Angelica Loskogs forskargrupper långt gående prekliniska försök med genetiskt modifierade T-celler. Här presenterar professor **Magnus Essand**, den senaste utvecklingen inom området.

Cancerpatienters T-celler kan på genetisk väg ges en ny receptor och därmed specifikt döda tumörceller. Kliniska försök i USA har nyligen visat att cancerpatienter kan botas med denna teknologi. Men det återstår mycket forskning innan den här lovande målriktade metoden kan användas effektivt och utan biverkningar.

Här presenteras de utmaningar som ännu måste övervinnas för att behandlingsformen ska kunna börja användas i större utsträckning. För en detaljerad beskrivning av genmodifierade T-celler och dess användning hänvisas till en nyskriven översiktsartikel som är tillgänglig för allmänheten¹.

T-CELLSBASERAD IMMUNTERAPI

Monoklonala antikroppar har under senare år etablerats som en framgångsrik immunologisk behandlingsform av cancer. Tumörvacciner har också rönt viss framgång. Nästa stora immunologiska cancerbehandling verkar dock bli kroppsegna T-celler, vilket är en form av vita blodkroppar som direkt kan döda tumörceller.

T-cellsbaserad immunterapi är en individuell behandlingsform där cancerpatientens vita blodkroppar isoleras fram ur blodprover och modifieras med hjälp av en viral vektor som kodar endera för en ny T-cellsreceptor (TCR) eller en chimär antigenreceptor (CAR) som känner igen och binder till ett protein (antigen) som uttrycks av tumörceller (figur 1).

De genmanipulerade T-cellerna expanderas sedan i blodpåsar innan de ges åter till patienten. Väl inne i kroppen cirkulerar de i blod och lymfbänor där de letar upp och dödar

tumörceller. Det är alltså frågan om en avancerad behandlingsform eftersom cellerna måste odlas sterilt på ett laboratorium under ett par veckors tid.

Tumörcellsriktade T-celler kan – till skillnad från antikroppar – expandera inuti kroppen efter injektion och stanna kvar och attackera tumörceller under en betydligt längre tid.

En T-cellsreceptor (TCR) är en $\alpha\beta$ -heterodimer på T-cellens yta som interagerar med en målcell som presenterar ett antigen i form av en peptid från ett protein som processats inne i målcellen och transporterats till cellytan tillsammans med en presentatör, ett så kallat humant leukocytantigen eller HLA (figur 2).

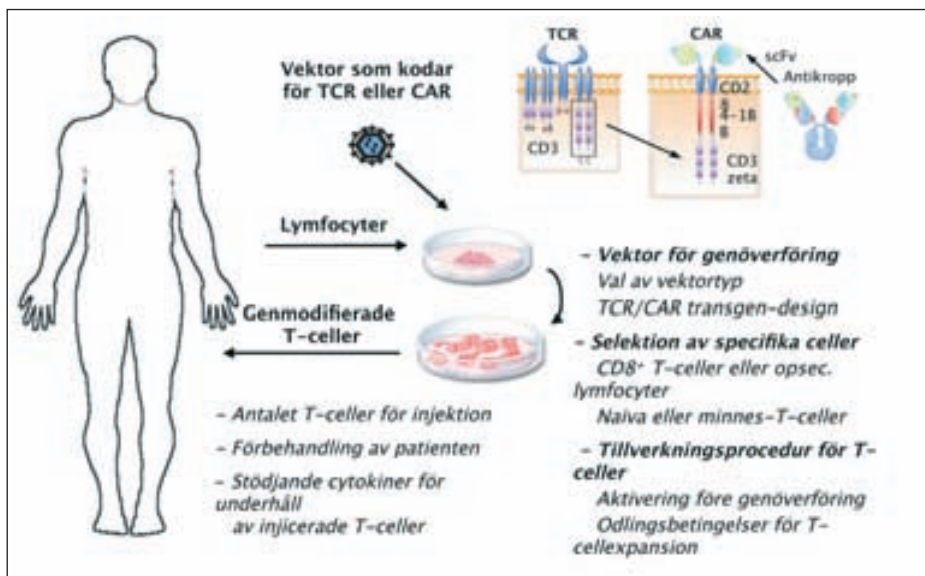
CD3 utgör en del av TCR-komplexet och när en TCR känner igen ett peptid/HLA-komplex på en målcell stimuleras CD3-molekylen som signalerar till T-cellen att aktiveras och döda målcellen. En TCR kan känna igen alla typer av proteiner inklusive muterade antigen inuti tumörcellen. Eftersom det finns olika typer av HLA kan TCR-genmodifierade T-celler endast användas i en bestämd undergrupp av patienter.

I västvärlden har cirka 50 procent av befolkningen HLA-A2. Därför har de flesta TCR-genöverföringsstudier fokuserat på TCR-molekyler som känner igen en tumörpeptid som presenteras av HLA-A2.

En chimär antigenreceptor (CAR) är en artificiell molekyl sammansatt av en antigenbindande domän från en antikropp och signalerande domäner från en TCR och andra molekyler som normalt sett aktiverar T-celler. I motsats till en TCR, som känner igen ett fragment av ett antigen som presenteras

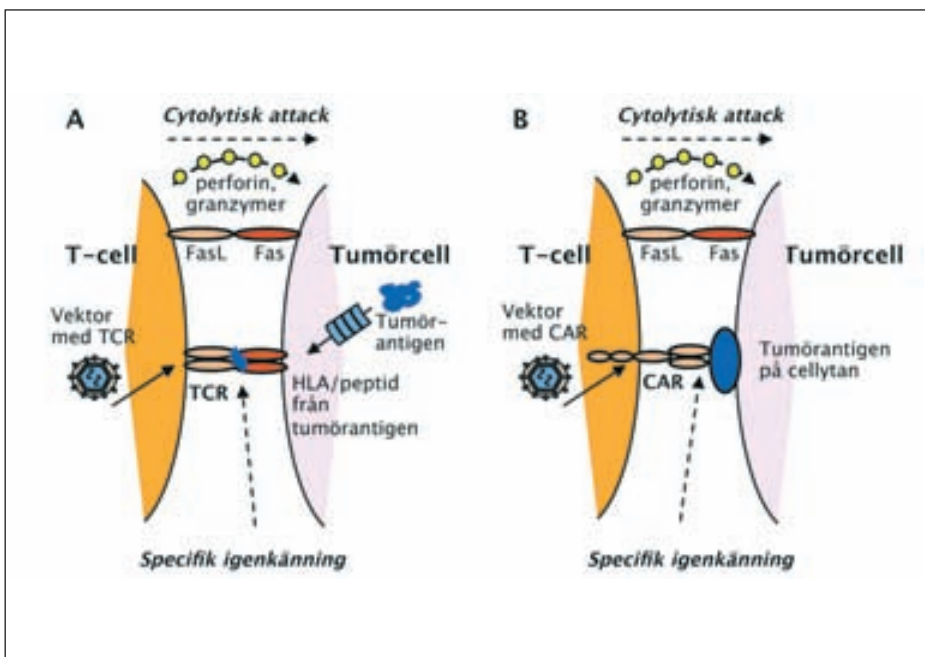


GENETISK MODIFIERING AV T-CELLER FÖR CANCERTERAPI



Figur 1. T-celler isoleras från perifert blod från en cancerpatient och ges en vektor som kodar för en ny antigenspecifik T-cellsreceptor (TCR) eller chimär antigenreceptor (CAR). De genmodifierade T-cellerna expanderas sedan i blodpåsar innan de injiceras tillbaka i patienten. Viktiga faktorer att tänka på vid optimering av kliniska protokoll anges i kursiv text.

HUR EN GENMODIFIERAD T-CELL KÄNNER IGEN OCH DÖDAR EN TUMÖRCELL



Figur 2. A) T-cellen transduceras med en viral vektor som kodar för en ny antigenspecifik T-cellsreceptor (TCR). Denna TCR känner igen en tumörcell som presenterar peptidfragment från ett tumörassocierat antigen på sin yta via en HLA-molekyl. Interaktionen mellan TCR och peptid/HLA leder till signalering i T-cellen som svarar med att utsöndra perforin. Perforin skapar porer i tumörcellens membran, genom vilka bland annat granzym tränger in och inducerar apoptos. T-cellen kan också döda tumörcellen genom interaktion mellan FasL-Fas vilket också leder till att tumörcellen går i apoptos. B) T-cellen transduceras med en viral vektor som kodar för en chimär antigenreceptor (CAR) med specificitet för ett intakt tumörassocierat antigen som uttrycks på tumörcellens yta. Tumörcellen dödas på samma sätt som beskrivits under A.

av en HLA-molekyl känner en CAR igen ett intakt antigen på cellytan av målcellen, vilket gör den oberoende av HLA-haplotyp och den kan därför användas för alla patienter.

Å andra sidan kan en CAR inte känna igen tumörcellers muterade proteiner inuti tumörcellen utan bara intakta antigen som finns vid cellytan.

KLINISKA FÖRSÖK MED TCR OCH CAR

Den första genöverföringen av en TCR till humana T-celler rapporterades 1999, med en TCR riktad mot en peptid från MART-1, ett antigen som uttrycks av maligna melanomceller². Sedan dess har TCR-gener överförts till T-celler mot ett

tiotal olika tumörassocierade antigener som uttrycks av skilda typer av tumörceller¹.

Vår forskargrupp har nyligen bidragit med en av dessa, då vi klonade en TCR mot TARP, ett antigen som uttrycks av prostatacancer och bröstcancer, och vi har visat att T-celler som får denna TCR är specifika i sitt dödande³. Den första lyckade kliniska prövningen med TCR-genmodifierade T-celler rapporterades 2006, då infusion av T-celler med en TCR mot MART-1 resulterade i objektiva kliniska svar i två av 15 patienter (13 procent) med terapieresistenta melanommetastaser⁴.

Den första genöverföringen av en CAR till humana T-celler rapporterades redan 1989⁵. Det dröjde dock till 2006 innan den första kliniska prövningen genomfördes med en CAR-molekyl riktad mot en receptor som överuttrycks av ovarialcancer⁶.

2011 rapporterades den första riktigt stora framgången då två av tre patienter med kronisk B-cellsleukemi botades så till vida att inga tumörceller längre kan detekteras i deras blod^{7,8}. CAR-molekylen som användes i denna studie riktade sig mot CD19, ett antigen som uttrycks av både normala och maligna B-celler. Det har fått till följd att både normala och maligna B-celler eliminerats. Patienterna måste därför få infusion av immunoglobulin (antikroppar) för att erhålla ett fullgott skydd mot infektionssjukdomar.

Optimering av TCR genöverföring till T-celler T-celler har redan en endogen TCR som i de allra flesta fall består av en α -kedja och en β -kedja. Det finns därför en risk att den överförda α -kedjan skall bilda par med den endogena β -kedjan och vice versa. För att undvika detta kan man byta ut delar av de humana genöverförda α - och β -kedjorna mot motsvarande delar från mus eftersom de då företrädesvis binder till varandra. Ett alternativ är att introducera interagerande aminosyror på lämplig position i de överförda TCR α - och β -kedjorna så att de företrädesvis associerar med varandra. Ett exempel är att byta ut en aminosyra i vardera kedja mot cystein så att kedjorna kan forma en disulfidbrygga och därigenom binda starkare till varandra. Försök har också gjorts med att reglera ner de endogena TCR α och β -kedjorna med hjälp av så kallade short interfering RNA (siRNA) samtidigt som generna för den nya TCR α och β -kedjorna överförs.

Optimering av CAR genöverföring till T-celler Första generationens CAR-molekyler innehåller enbart ett antikroppsfragment för bindning till tumörantigenet och en signaleringsdomän från CD3. Andra generationens CAR-molekyler har signaleringsdomäner både från CD3 och från en co-receptor: CD28, ICOS, OX-40, 4-1BB eller CD27.

Signalering genom dessa co-receptorer är aktiverande för T-celler och det har visat sig att CAR-molekyler som inkluderar deras signaleringsdomäner är mer potenta än CAR-molekyler som enbart signalerar genom CD3. Det är ännu för tidigt att säga vilken av dessa co-receptorer som är bäst även om de bästa kliniska resultaten hittills har nåtts med CAR som innehåller 4-1BB.

Tredje generationens CAR-molekyler som innehåller signaleringsdomäner från både CD3 och CD28 samt endera OX-40 eller 4-1BB har också konstruerats. Dessa fungerar bra i prekliniska studier. Det finns dock en risk att de signalerar alltför starkt och att de därför kan bli specifika och leda till toxicitet i kliniska studier.

VIKTIGA VAL ATT BEAKTA

Det finns ett antal viktiga faktorer att beakta vid cancerterapi med TCR- eller CAR-genmodifierade T-celler. Det gäller dels val av vektor för genöverföring och val av vilka celler som ska transduceras (infekteras) och hur dessa celler odlas. Vidare måste de genetiskt manipulerade T-cellerna bli tillräck-

ligt specifika för att inte orsaka biverkningar och de måste kunna expandera i kroppen efter injektion samt ta sig in i tumörer och där vara tillräckligt motståndskraftiga mot den starkt immunhämmande tumörmiljön.

Vektor för genöverföring till T-celler

- De flesta prekliniska och kliniska studier använder γ -retrovirala vektorer för överföring av TCR- och CAR-transgener till T-celler. Retrovirala vektorer integreras i T-cellens genom. Det leder till ett högt och stabilt uttryck av TCR/CAR-proteiner på T-cellens yta. Retrovirus kan endast transducera celler som delar sig varför T-cellerna måste aktiveras innan de kan transduceras, vilket kan vara en nackdel då dess fenotyp därmed förändras. Farhågor har också framförts att transgenintegrering kan leda till mutationer och därmed formation av tumörer. Detta har observerats vid retroviral transduktion av hematopoetiska stamceller men det finns inga tecken på att fullt differentierade T-celler skulle kunna bli maligna på grund av retroviral transduktion⁹.

Lentivirala vektorer baserade på HIV-1 börjar nu ersätta de klassiska retrovirala vektorerna eftersom de till viss del även fungerar på vilande T-celler och har en något lägre riskprofil. Genöverföring av TCR/CAR med hjälp av DNA-plasmid eller mRNA har i allmänhet resulterat i kortsiktigt transgenuttryck och relativt låg effektivitet. Retrotransposonsystem håller på att utvecklas som ett möjligt framtida alternativ till virala vektorer.

Selektion av specifika T-cellstyper för genöverföring

- Vanligtvis används lymfocytfractionen av blodceller för genöverföring och dessa kommer således att innehålla en oförsäglig blandning av cytolytiska (CD8-positiva) T-celler och (CD4-positiva) hjälpar-T-celler. Flertalet studier pekar dock på att naiva CD8-positiva T-celler och vissa typer av CD8-positiva minnes-T-celler (central memory T cells), är de som överlever längst i patienter efter injektion.

Vidare kan det vara bra att inkludera en delpopulation CD4-positiva hjälpar-T-celler, eftersom dessa kan ge understöd i form av cytokinproduktion. I framtiden kommer antagligen specifika T-cellstyper att användas.

Odlingsbetingelser för T-celler vid genöverföring

- Oberoende av T-cellernas ursprung kan odlingsbetingelser som används före, under och efter genöverföring påverka T-cellernas egenskaper efter injektion i patienten. Genöverföring utförs vanligtvis efter T-cellsaktivering och cellerna odlas i medium med höga doser av interleukin (IL)-2. Dessa odlingsbetingelser inducerar T-cellsdifferentiering mot en sen effektorfenotyp och de blir därför inte särskilt långlivade efter injektion. Nyligen har det visats att stimulering med IL-7 och IL-15 i stället främjar T-cellsdifferentiering mot en tidig fenotyp med större expansionsförmåga och därmed förlängd uthållighet *in vivo*.

Förbehandling av patienter innan T-cellsinfusion

- Det finns flertalet fördelar med att patienter genomgår lymfodepletion (utslagning av vita blodkroppar) innan de genmodificerade T-cellerna injiceras. Det leder till en utarmning av

suppressiva T-celler och expansionsmöjlighet för naiva och minnes-T-celler på grund av tillgängligheten av cytokiner. Det har visat sig att ju aggressivare lymfodepletion desto bättre svarsfrekvens, men detta till priset av att risken för komplikationer ökar.

"Cancerpatienters T-celler kan på genetisk väg ges en ny receptor och därmed specifikt döda tumörceller."

Stödande cytokinbehandling för att underlätta för injicerade T-celler

- Systemisk administrering av IL-2 används ofta i kliniska protokoll för att hjälpa injicerade T-celler att överleva och öka i antal. Det kan dock leda till svåra biverkningar som kräver intensivvårdsbehandling. IL-7, IL-15 och IL-21 är mindre toxiska än IL-2 och kan eventuellt ersätta IL-2. Vidare är nya vektorer under utveckling för att undvika behovet av systemiskt IL-2, genom att cytokingener inkluderas i genöverföringsvektorn för att på så vis få en lokal cytokinproduktion i de T-celler som överlever injektionen.

Det bör dock poängteras att i den framgångsrika CD19 CAR T-cellsstudien som omnämns tidigare hade patienterna inte fått IL-2-infusionen och ändå expanderade T-cellerna tusenfaldigt^{7,8}.

Ökad målsökning till tumörer och ökad motståndskraft för T-celler

- Förutom att kunna överleva måste de genmodifierade T-cellerna kunna ta sig in i tumörer och i den immunhämmande miljö som finns där kunna bibehålla en cytolytisk kapacitet. Man kan därför på genetisk väg modifiera TCR/CAR-T-cellerna ytterligare. För att öka den målsökande effektiviteten kan T-celler modifieras att uttrycka en kemokinreceptor och på så vis lättare migrera till tumörer. För att undvika verkningarna av en immunhämmande miljö inuti tumörer kan T-celler modifieras att överuttrycka aktiverande receptorer och trycka ner hämmande receptorer på sin yta.

SLUTSATSER OCH FRAMTIDA INRIKTNING

Cancerterapi med genmodifierade T-celler är fortfarande i sin linda och många strategier undersöks parallellt i små hetero-

gena grupper av patienter. Mångfalden av de TCR- och CAR-molekyler och de olika vektortyper som används i studier samt valet av T-cellstyper för genöverföring, förbehandling och cytokinunderstöd kommer sannolikt att leda till betydande framsteg.

Denna variation innebär dock också att det kommer att bli svårt att identifiera vilka särskilda aspekter av ett protokoll som är avgörande för dess effektivitet. I slutändan kommer det att vara viktigt att ta reda på om denna nya och mycket lovande form av terapi kan leverera förbättringar i både progressionsfri överlevnad och total överlevnad jämfört med de standardbehandlingar som finns i dag.

REFERENSER

1. M. Essand, A. S. Loskog, Genetically engineered T cells for the treatment of cancer. *J Intern Med*, (Nov 30, 2012).
2. T. M. Clay et al., Efficient transfer of a tumor antigen-reactive TCR to human peripheral blood lymphocytes confers anti-tumor reactivity. *J Immunol* 163, 507 (Jul 1, 1999).
3. V. Hillerdal, B. Nilsson, B. Carlsson, F. Eriksson, M. Essand, T cells engineered with a T cell receptor against the prostate antigen TARP specifically kill HLA-A2+ prostate and breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109, 15877 (Sep 25, 2012).
4. R. A. Morgan et al., Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science* 314, 126 (Oct 6, 2006).
5. G. Gross, T. Waks, Z. Eshhar, Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86, 10024 (Dec, 1989).
6. M. H. Kershaw et al., A phase I study on adoptive immunotherapy using gene-modified T cells for ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 12, 6106 (Oct 15, 2006).
7. M. Kalos et al., T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med* 3, 95ra73 (Aug 10, 2011).
8. D. L. Porter, B. L. Levine, M. Kalos, A. Bagg, C. H. June, Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 365, 725 (Aug 25, 2011).
9. A. W. Nienhuis, C. E. Dunbar, B. P. Sorrentino, Genotoxicity of retroviral integration in hematopoietic cells. *Mol Ther* 13, 1031 (Jun, 2006).

MAGNUS ESSAND, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, MAGNUS.ESSAND@IGP.UU.SE



Singelterapi¹ eller kombinationsterapi
En-dos¹ eller flera doser
Effekt upp till 5 dagar²⁻³ eller 24 timmar

Aloxi [®] förstahandsval i internationella guidelines ⁴⁻⁶			
	MASCC/ESMO	ASCO	NCCN
Hög emetogen kemoterapi (HEC)	✓	✓	✓
AC/EC*	✓		
Måttligt emetogen kemoterapi (MEC)	✓	✓	✓

* MASCC/ESMO: När NK-1 blockerare inte är tillgängligt



Aloxi är förstahandsval



Aloxi rekommenderas som en av 5HT₃ blockerarna

www.cancerillamaende.se

Referenser: 1. Aloxi produktresumé 2012-02 2. Gralla R et al Ann Onc 2003 Oct; 14 (10): 1570-7. 3. Saito et al, Lancet Oncol, 2009, 10(20); 115-24. 4. www.mascc.org 5. www.asco.org 6. www.nccn.org

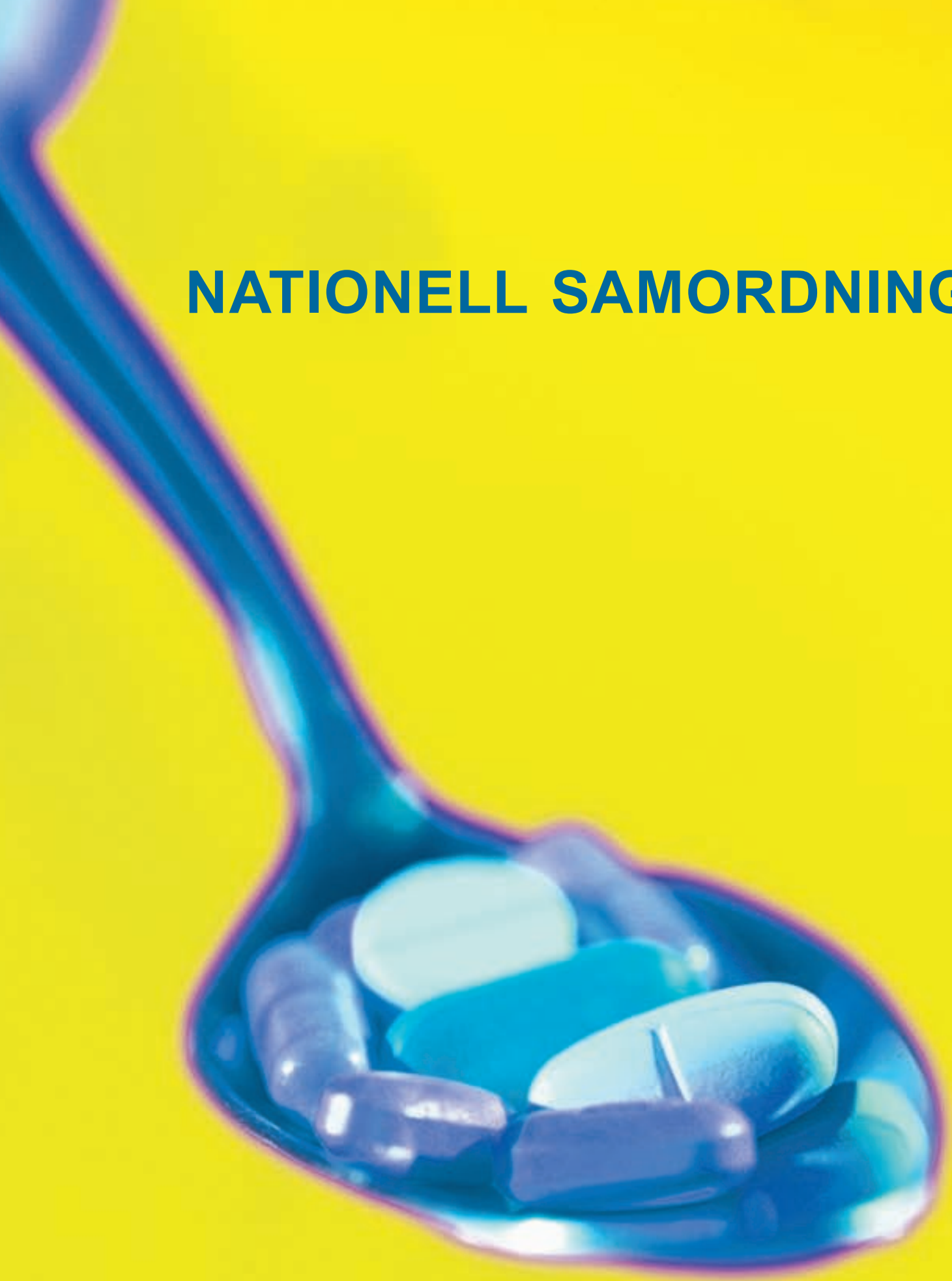
Aloxi Palonosetron(A04AA05) är indicerat för: profylax mot akut illamående och kräkningar i samband med hög-emetogen kemoterapi vid cancer och profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen kemoterapi vid cancer. Förpackningar: Injektionsvätska, lösning 250 µg, 5 ml injektionsflaska.Rx. EF. Uppdatering av produktresumén 2012-02. För fullständig information vid förskrivning se fass.se

002ALO-SE-2013



SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM AB
 112 76 Stockholm, Tfn 08-697 20 00
www.sobi.com

NATIONELL SAMORDNING



BEHÖVS FÖR INTRODUKTION AV NYA CANCERLÄKEMEDEL

Även om beslut om introduktion av nya läkemedel är en angelägenhet för varje landsting finns det goda skäl för att skapa en landstingsgemensam process på nationell nivå för att ta fram rekommendationer för vilka läkemedel som skall introduceras. Dels grundas dessa beslut på relativt komplicerade hälsoekonomiska överväganden som det inte är rimligt att hantera i varje landsting, dels finns det en rad etiska överväganden där det krävs en samsyn för att inte ojämlikheterna i läkemedelsanvändning i svensk sjukvård ska öka. Professor **Jan Liliemark**, programchef på SBU, har varit projektledare för att ta fram en sådan landstingsgemensam process inom ramen för cancerstrategin. Här presenterar han förslaget.

Under det senaste årtiondet har en rad nya, innovativa läkemedel mot olika typer av cancer lanserats och introducerats i Sverige. Dessa är frukten av olika forskningsgenombrott, delvis i svallvågorna efter HUGO-projektet och utvecklingen inom genetik och proteomik. Flera av dessa nya läkemedel har inneburit stora hälsovinster i form av långvariga remissioner, exempelvis vid kronisk lymfatisk leukemi.

Även om kostnadsutvecklingen för läkemedel i allmänhet har varit begränsad jämfört med situationen på 90-talet har kostnaden för cancerläkemedel ökat betydligt kraftigare. Detta betyder samtidigt att vi fått en rad nya terapimöjligheter, men kostnaderna per behandlad patient är ofta höga och läkemedlens kostnadseffektivitet har ifrågasatts. Eftersom många cancerläkemedel i huvudsak används inom slutenvården har de heller inte, tills helt nyligen, varit föremål för någon officiell hälsoekonomisk värdering.

Skillnaderna i användning av nya läkemedel mellan olika delar av landet har tidvis fått stor uppmärksamhet i media och bland patientgrupper. Lokala beslutsfattare har utsatts för press från olika intressenter att använda läkemedlen och samtidigt som de haft budgetmässiga restriktioner som inte alltid baserats på bedömning av de nya läkemedlens värde i relation till kostnader.

Sett ur ett "jämlig vård"-perspektiv har situationen varit besvärande och Sveriges landstingsdirektörer gav därför 2009 en regionalt och professionellt sammansatt grupp, Nya läkemedelsterapigruppen (NLT-gruppen), ett uppdrag i projektform att komma med rekommendationer om hur nya läkemedel skulle hanteras¹.

Intresset för frågan om jämlig användning av läkemedel visas också av att den ingår som viktiga delar och delprojekt i både cancerstrategin och läkemedelsstrategin och att TLV getts ett speciellt uppdrag att tillhandahålla hälsoekonomiska bedömningar av nya läkemedel som inte hör hemma i förmanssystemet, det så kallade klinikläkemedelsprojektet. Mer om detta senare.

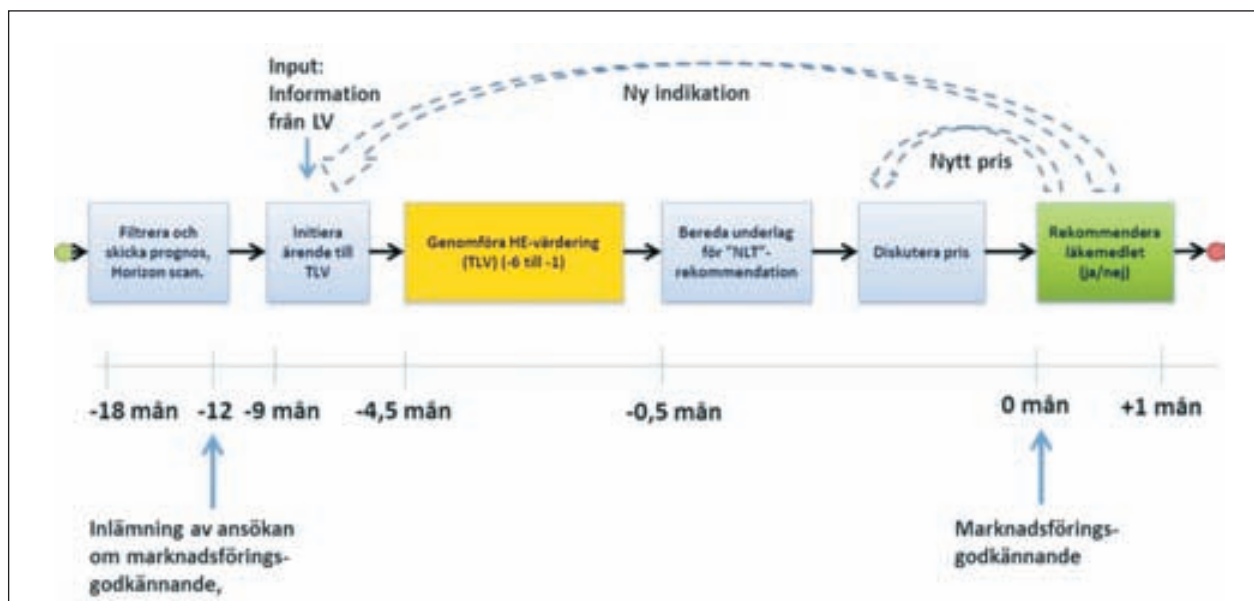
FÖR- OCH NACKDELAR MED SAMORDNING

En landstingsgemensam samordning av introduktion av nya läkemedel har både för- och nackdelar. I och med det kommunala självstyret, som är en grundmurad del av den svenska förvaltningen och det demokratiska systemet, ligger beslut om resurser (skatteuttag), prioriteringar och vårdens utförare hos de enskilda landstingen. Inskränkningar av detta självstyre har alltid ett pris och måste vara väl motiverade och i första hand lämpligen hanteras i form av frivilliga överenskommelser mellan landstingen.

Ansvar, beslut och resurser bör i möjligaste mån ligga inom samma organ. I vissa fall finns dock legitima skäl för en samordning och gemensam hållning för att tillgodose rimliga krav på rättvisa och jämlighet för invånarna i landet som helhet. Introduktion av nya läkemedel har av såväl regeringen som ledande företrädare för landstingen ansetts vara ett sådant område.

Att ta ställning till värdet av ett nytt läkemedel handlar delvis om att göra en vetenskaplig bedömning av dess effekt, säkerhet och kostnadseffektivitet. Att göra denna bedömning på landstingsnivå är knappast ändamålsenligt, speciellt inte

PROCESS FÖR ORDNAT INFÖRANDE AV NYA LÄKEMEDEL



Figur 1. Föreslagen process för ordnat införande av nya läkemedel, inklusive cancerläkemedel. Parallellt med den regulatoriska värderingen för marknadsföringsgodkännande löper processen för horizon scanning och hälsoekonomisk värdering. Processen gäller i första hand klinikläkemedel. När ett läkemedel får en ny indikation itereras processen. Vid prisförändringar behöver endast de sista stegen tas om.

i mindre landsting, då det kräver stora utredningsresurser och till stor del redan i dag görs på nationell eller EU-nivå.

Bedömning på denna vetenskapliga nivå är emellertid bara ett första steg. De hälsoekonomiska underlagen måste också sättas in i ett etiskt/socialt/politiskt sammanhang. Dessa värderingar kan handla om att väga människovärdes- och behovs/solidaritetsprinciperna mot kostnadseffektiviteten till exempel när man bedömer värdet av produktionsvinster/förluster och frågan om åldersdiskriminering och diskriminering av svårt sjuka individer.

Det kan handla om att ta ställning till värdet av en behandling i relation till det behandlade tillståndets ovanlighet eller hur man väger möjligheten till livsförlängning (med anständig livskvalitet) gentemot behoven av palliativa effekter hos de svårast sjuka. Värdet av terapier vid "unmet medical need" kan ställas emot situationen när effekter i samma storleksordning kan uppnås vid sjukdomar där olika terapimöjligheter redan existerar. Dessa aspekter och andra inkluderas i samband med bedömning av befolkningens betalningsvilja.

HÄLSOEKONOMI OCH ETIK

Det finns alltså en rad etikfrågor i detta sammanhang som alla har det gemensamt att det inte går att slå fast vad som är rätt eller fel, men de kräver ett ställningstagande. För att undvika skillnader, orättvisor och bristande geografisk jämlikhet finns det alltså ett självändamål i att dessa värderingar görs gemensamt i stället för decentraliserat då det annars oundvikligen kommer att resultera i olika bedömningar i olika delar av landet. En harmonisering av ställningstagande mellan TLV:s nämnd och en landstingsgemensam funktion,

eventuellt i samråd med statens medicinetiska råd (SMER) är också nödvändig för att inte olika läkemedelsgrupper ska hanteras olika eller samma läkemedel bedömas olika av olika institutioner.

För att kunna göra en snabb, professionell värdering av ett nytt läkemedel är tidig tillgång till effekt/säkerhetsdata och hälsoekonomiska modelldata en stor fördel. Sådana data är som regel sekretessbelagda på grund av det berörda företags affärsintresse och risk att lida skada vid ett offentliggörande och därmed inte tillgängliga för offentliga organ (till exempel ett landsting) som inte har legal möjlighet att hantera sådan information. Sveriges kommuner och landsting, SKL, är emellertid inte ett offentligt organ i legal mening och har därför möjlighet att ingå bindande sekretessavtal med respektive företag.

För att kunna ta ställning till om ett läkemedel är kostnadseffektivt och i förlängningen rekommendera att det ska introduceras krävs kännedom om dess pris. För läkemedel som ingår i förmånen har TLV:s nämnd godkänt ett pris som bedöms vara förenligt med kostnadseffektivitet. Beslutet tas av TLV:s nämnd och baseras på den av riksdagen beslutade etiska plattformen och en bedömning av befolkningens betalningsvilja.

För läkemedel som inte ingår i förmånen, exempelvis klinikläkemedel, finns möjligen företags listpris. I dag ger detta pris i princip endast en uppfattning om ett takpris och i de flesta länder är priset föremål för mer eller mindre slutna förhandlingar och hemliga avtal mellan företag och sjukvården. Den bristande transparensen i sammanhanget beror i grund och botten på olika betalningsförmåga i olika länder

och en samtidig ovilja hos alla betalare att betala mer än vad man gör i något annat land. Någon form av prisdiskussion är därför nödvändig innan en rekommendation kan göras för klinikläkemedel.

Även i de fall TLV har avslagit ansökan om att ett läkemedel skall ingå i förmånen behöver prisfrågan också hanteras eftersom en prissänkning kan betyda att läkemedlet trots allt är kostnadseffektivt och bör rekommenderas för användning. Även när det gäller prisdiskussioner finns fördelar med en landstingsgemensam funktion snarare än en decentraliserad. Ju större volym man har desto bättre förutsättningar för ett lägre pris.

I detta ligger också att större landsting har bättre möjligheter än små att klara en prisdiskussion varför en decentraliserad funktion är problematisk även ur aspekten "jämlig vård". Det kan dock finnas skäl att göra separata lokala/regionala tilläggsavtal i de fall man kan erbjuda olika former av uppföljningsdata av värde för det berörda företaget. Detta kan då med fördel ske utanför den rena prisavtalsdiskussionen.

"Av största vikt för att processen ska fungera ändamålsenligt och rekommendationerna följas är att den grupp som står bakom rekommendationerna har en legitimitet och mandat för sitt arbete."

CANCER- OCH LÄKEMEDELSSTRATEGIN

En arbetsgrupp med förankring i regionala cancercenter har sedan början av 2012 arbetat fram ett förslag till en landstingsgemensam funktion för värdering och introduktion av nya cancerläkemedel och förslag till uppföljning². Projektet är en del i cancerstrategin och en rapport till regeringen har lämnats den 1 februari. Rapporten finns att ta del av på SKL:s hemsida. Denna rapport kan ses som ett första steg i skapandet av en landstingsgemensam funktion/process för värdering och introduktion av nya cancerläkemedel.

Inom ramen för läkemedelsstrategin har nu ett projekt startat i syfte att skapa motsvarande funktion för alla läkemedel genom att bygga vidare på förslagen i cancerrapporten och utvidga processen så att den knyter an till de olika lokala processer som byggs upp i olika landsting för att praktiskt hantera introduktionen av nya läkemedel, medicinskt och ekonomiskt.

Förslagen i rapporten går ut på att skapa en tydligare process för en landstingsgemensam bedömning av nya cancerläkemedel med det uttalade målet att kunna avge en rekommendation inom 30 dagar efter ett marknadsföringsgodkän-

nande (figur 1). Detta är ett tufft mål som kräver en väldigt tydlig samordning av alla involverade aktörer. Skälet till att det ansetts som viktigt med en tidig rekommendation är att alltför lång tid mellan marknadsföringsgodkännande och beslut om introduktion av ett läkemedel tvingar fram ad hoc-beslut lokalt vilka är dåligt underbyggda och åter innebär ojämlikheter mellan olika landsändar.

Dessutom är det svårare att återta kontrollen över läkemedelsanvändning vid en senare negativ rekommendation om behandlingen ifråga i praktiken redan är etablerad. En utdragen väntan på en positiv rekommendation innebär naturligtvis att patienter riskerar att förlora möjligheten till effektiv behandling.

LEGITIMITET OCH MANDAT

Den viktigaste delprocessen är TLV:s bedömning av det hälsoekonomiska underlaget som görs inom ramen för klinikläkemedelsprojektet. Bedömningen baseras på samma typ av hälsoekonomiska modelldata som företagen tillhandahåller inom ramen för förmånssystemet och i princip samma granskning av TLV. Skillnaden är att TLV inte tar ställning till något pris utan presenterar data i form av en kostnad per livskvalitetsjusterat levnadsår (QALY) vid olika prisnivåer. Projektet pågår och kommer att utvärderas under 2013/14, men kommer sannolikt att fortsätta leverera utredningar till NLT-gruppen eller dess framtida motsvarighet.

I förslaget ligger också att inrätta en speciell beredningsgrupp under NLT för att hantera kommande nya cancerläkemedel (NLTc). Skälet till att inrätta en beredningsgrupp inom just detta terapiområde är att det finns ett stort antal cancerläkemedel i pipeline och att värderingen av dessa kräver speciell kompetens som annars måste hämtas ad hoc för varje ärende.

Andra viktiga delar av processen är den prisdiskussion som föregår en rekommendation. För denna del av processen förordas en samordning med och stöd från den grupp som ser över hur landstingsgemensamma upphandlingar ska hanteras och som kan tillhandahålla speciell förhandlingskompetens.

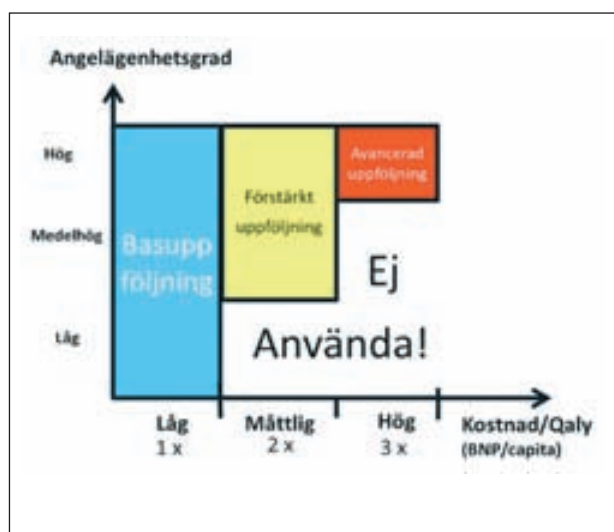
Av största vikt för att processen ska fungera ändamålsenligt och rekommendationerna följas är att den grupp som står bakom rekommendationerna har en legitimitet och mandat för sitt arbete. I rapporten föreslås därför att framtidens NLT-grupp har en betydligt bredare förankring än dagens med representanter för olika intressenter, som högre beslutsfattare i sjukvården, professionella, patienter, lekmän/medborgare och representanter för läkemedelsindustrin.

Dessutom bör någon med medicinetisk kompetens ingå. Hälsoekonomisk kompetens tillhandahålls dels via TLV:s klinikläkemedelsprojekt men också som en kansliresurs. Denna typ av brett förankrad funktion för att ta fram rekommendationer på nationell nivå har länge fungerat väl i Skottland³ och kan mycket väl stå modell för motsvarande funktion i Sverige.

UPPFÖLJNING AV NYTTAN

För att få en uppfattning om patienterna erhållit den nytta av de nya läkemedlen som motsvarar den initiala bedömning av läkemedlets värde, som gjordes i samband med att det introducerades, är det fundamentalt att följa upp användningen.

UPPFÖLJNING AV NYA CANCERLÄKEMEDEL



Figur 2. Principförslag för uppföljning av nya cancerläkemedel. Intensiteten i uppföljningen är behovsstyrd. För läkemedel med stor sannolikhet att vara kostnadseffektiva föreligger mindre behov av detaljerad uppföljning, medan läkemedel med tveksam kostnadseffektivitet behöver följas med en mer avancerad form av uppföljning, eventuellt i form av kliniska studier. Figuren illustrerar också relationen mellan angelägenhetsgrad och acceptabel kostnad även om detta förhållande i praktiken inte indelas i kategorier på detta sätt. Angelägenhetsgraden bestäms av en rad sjukdomsrelaterade och etiska överväganden.

”Det finns en rad etikfrågor i detta sammanhang som alla har det gemensamt att det inte går att slå fast vad som är rätt eller fel.”

Det är viktigt att veta om läkemedlet använts på rätt sätt (dos, dosintervall, etc.) till rätt patientgrupp (som motsvarar den som dokumenterats i de kliniska prövningar som låg till grund för den hälsoekonomiska värderingen).

Om behandlingen ”i verkligheten” avviker påtagligt från vad som var fallet i prövningssammanhanget har man sannolikt fått ut mindre värde och suboptimerat resursanvändningen. Däremot är det osannolikt att det går att via registeruppföljning bestämma precis vilken effekt patienter fått av behandlingen vare sig på individ eller gruppnivå. För detta krävs nya, väljorda randomiserade prövningar i klinisk vardag vilket varken är ekonomiskt realistiskt eller etiskt försvarbart.

Kraven på uppföljning varierar beroende på läkemedlets kostnadseffektivitet, toxicitet och hur väl de dokumenterats före godkännande. Vi föreslår därför en modell för nivåstrukturerad och behovsanpassad uppföljning (figur 2). När det gäller cancerläkemedel finns det i dag en administrativ struktur som kan ta ansvar för uppföljningen av nya läkemedel, Regionala cancercentrum i samverkan. För andra läkemedel saknas motsvarande struktur och uppföljningen har traditionellt skötts på initiativ av olika akademiska forskargrupper i samverkan med läkemedelsindustrin, vilket tidvis varit mycket framgångsrikt. Det vore dock bra med ett tydligt ansvar för den övergripande samordningen av uppföljning av nya läkemedel även utanför cancerområdet.

SAMMANFATTNING

Det finns en rad goda skäl för att arbeta mer landstingsgemensamt med värdering, introduktion och uppföljning av nya cancerläkemedel om vi ska kunna tillhandahålla en jämlik vård över landet och optimera resursanvändningen. Det finns också en samsyn mellan regeringen och landstingens ledningar om nödvändigheten av en landstingsgemensam samordning på detta område. En rapport med förslag om introduktion och uppföljning av cancerläkemedel har just presenterats och ett projekt för att ta fram en process för introduktion av läkemedel i allmänhet har startats inom ramen för den nationella läkemedelsstrategin.

REFERENSER

1. Nya läkemedelsterapier, NLT, http://www.skl.se/vi_arbetar_med/halsaochvard/lakemedel/projekt-ordnat-inforande/nlt.
2. Delrapport 9 Införande av nya läkemedel, http://www.skl.se/vi_arbetar_med/halsaochvard/cancervard/slutrapportering-2013/delrapporter-2013
3. Scottish medicines consortium, <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>

JAN LILIEMARK, PROFESSOR OCH PROGRAMCHEF, STATENS BEREDNING FÖR MEDICINSK UTVÄRDERING, SBU
PROJEKTLEDARE, SVERIGES KOMMUNER OCH LANDSTING, JAN.LILIEMARK@SKL.SE



RIGHT ON TARGET



Iressa is a personalized treatment. A targeted medicine to a well-selected patient population, EGFRm+ Non Small Cell Lung Cancer patients. Iressa can be administered with or without food, is soluble in water* and needs no dose adjustment for smokers. Hence, Iressa is convenient to use for the targeted patients. The most common side effects from treatment with Iressa are diarrhea and skin rash.¹

*See SmPC for full information. 1. Iressa SmPC.

Läs mer på vår nya svenska webbplats: www.astrazenecaoncology.se eller registrera dig för vårt nyhetsbrev på www.azservices.se

IRESSA (gefitinib). Rx, F. Tabletter 250 mg. Farmakoterapeutisk grupp: L01XE02. **Indikation:** Iressa är indicerat för vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande mutationer av EGFR-TK. Vid utvärdering av EGFR-mutationsstatus hos patienten är det av vikt att välja en validerad och robust metod för att undvika falskt negativa eller falskt positiva resultat. Samtidig administrering av CYP3A4-inducerare kan minska effekten av behandlingen och ska undvikas. Patienter ska uppmanas att omedelbart uppsöka läkare om de upplever någon form av ögonsymtom, kraftig eller ihållande diarré, illamående, kräkningar eller anorexi, eftersom det indirekt kan leda till dehydrering. Regelbundna tester av leverfunktion rekommenderas. Förpackning: 30 tabletter. Datum för senaste översyn av produktresumén: 2012-04-20. För mer information och aktuella priser se www.fass.se. AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, tel: 08-553 260 00.

IRESSA[™]
gefitinib

54:e ASH-kongressen, Atlanta, 8–11 december 2012

SERIEMÖRDARCELLER, BTK- OCH JAK-HÄMMARE HETA TEMAN

Georgias huvudstad Atlanta stod värd för den 54:e kongressen för ASH, American Society of Hematology. Mötet samlade 21 000 deltagare, och antalet accepterade abstrakter var över 4 000. Lovande resultat med en ny form av immunterapi väckte stort intresse, liksom flera fas II-studier som tyder på att hämmare av Brutons tyrosinkinaser kan bli en framgångsrik behandling mot flera B-cells maligniteter.

I det digra utbudet av symposier kunde ett antal särskilt heta teman urskiljas. Sensationellt goda resultat presenterades från en pilotstudie med målriktade CART19-celler till mycket svårt sjuka patienter med refraktära former av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) eller akut lymfatisk leukemi (ALL). CART19-cellerna uppvisade sådan effektivitet ifråga om att dräpa tumörceller att forskarna kallar dem seriemördarceller. Stora förhoppningar finns om att denna behandling ska innebära ett genombrott för immunterapi.

Utvecklingen av allt mer selektiva läkemedel fortsätter. BTK-hämmare har gett goda resultat mot bland annat svåra former av KLL. Flera studier visar också att JAK2-hämmare har gynnsamma effekter vid myelofibros och andra myeloproliferativa sjukdomar. Nya uppföljningar visar att den andra generationens tyrosinkinashämmare (TKI) har fortsatt goda effekter vid kronisk myelo-

isk leukemi (KML). En ny tyrosinkinashämmare tycks även vara verksam hos KML-patienter med mutationen T315I BCR-ABL.

GENOMBROT FÖR IMMUNTERAPI?

- Framgångarna med immunterapi mot olika cancersjukdomar har hittills varit relativt begränsade, men möjligen är ett genombrott nu på gång. För detta talar bland annat kliniska data där tolv patienter med refraktära former av KLL eller ALL behandlats med CART19-celler (Chimeric Antigen Receptor T-Cells riktade mot CD19-positiva celler). Resultaten presenterades på det välbesökta ASH-symposiet "T-cell Infusions: A New Tool for Transfusion Medicine That Has Come of Age".

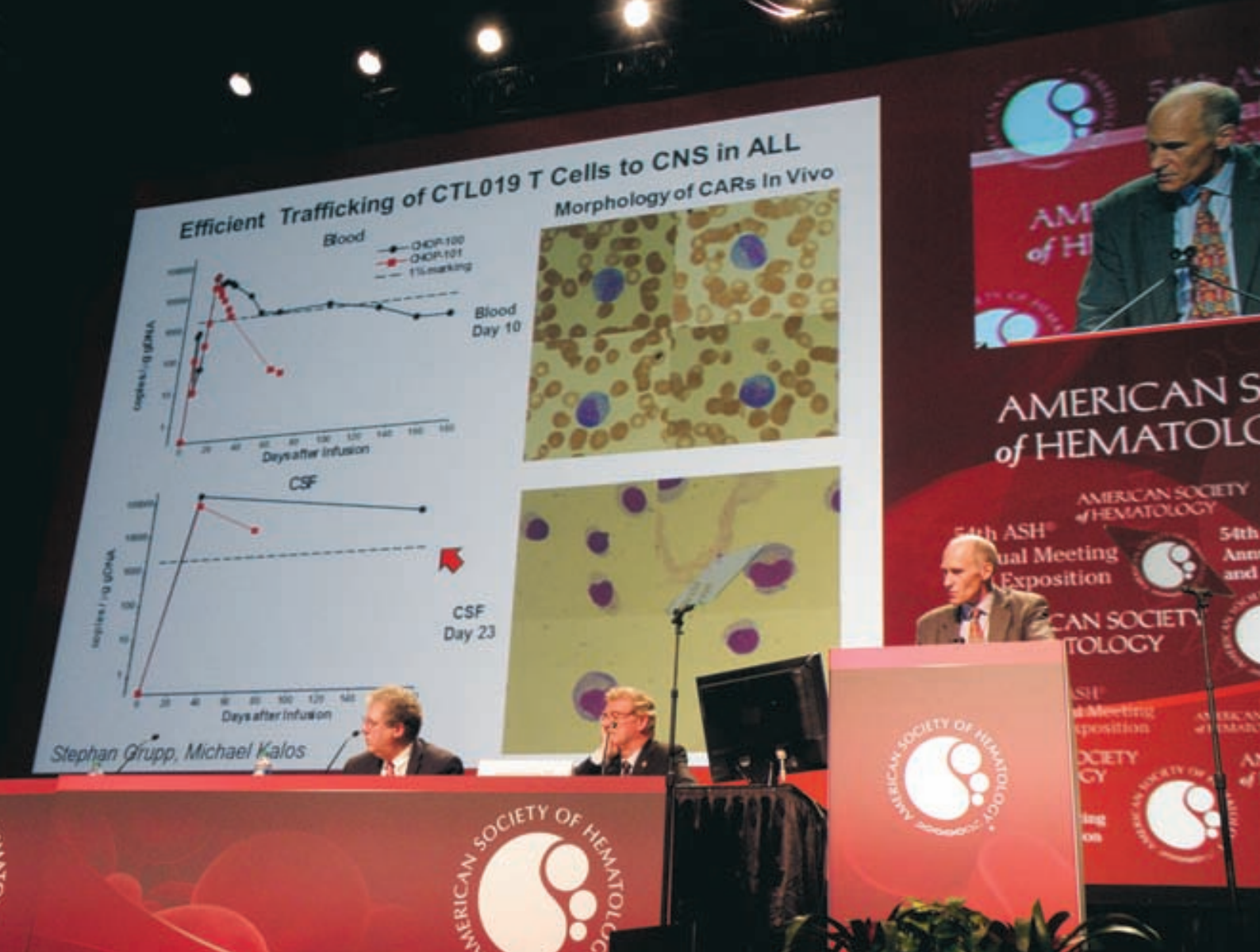
- De kliniska framstegen med CART19-celler har länge begränsats av tekniska svårigheter att få genörföringen och expansionen av T-cellskulturer tillräckligt effektiva, berättar Carl

June, professor i immunterapi, Perelman School of Medicine, Philadelphia, USA, tillika klinikchef vid Translational Research, Penn's Abramson Cancer Center, Pennsylvania universitet. Men på senare år har dessa svårigheter till stor del övervunnits.

Tekniken innebär i korthet att autologa T-celler insamlas genom leukoferes och omvandlas med ett lentivirus som kodar för anti-CD19 scFv (single-chain variable fragment) kopplade till 4-1BB- och CD3-z-signalerande domäner. De genmodifierade T-cellerna expanderas och aktiveras ex vivo genom exponering för anti-CD3/CD28. Resultatet blir CART19-celler, det vill säga målriktade T-celler som angriper sjuka och friska CD19-positiva B-celler.

Carl June redovisade resultaten av infusioner med CART19-celler till tolv patienter, tio med KLL och två med ALL. Alla hade antingen refraktär sjukdom eller hade fått återfall efter att ha





Carl June presenterade ett möjligt genombrott för immunterapi.

genomgått upprepade sedvanliga terapier.

– De tio KLL-patienterna var mellan 51 och 78 år och hade före T-cellsinfusionen genomgått mellan två och tio behandlingsregimer, berättar Carl June. Medianvärdet för infunderade celler var $7,5 \times 10^8$, vilket motsvarar ett medianvärde på $1,4 \times 10^8$ genetiskt modifierade celler. Uppföljningstiden varierar mellan 2 och 28 månader (medianvärde 8 månader).

– Sju av de tio KLL-patienterna svarade på behandlingen, fortsätter Carl June. Fem fick komplett remission i benmärg och blod. För två av dessa har den kompletta remissionen nu varat i två år, för en i nio månader och för resterande två i tre månader. Två patienter fick partiell remission, som nu har varat i sju respektive två månader. Tre av patienterna svarade inte på behandlingen.

– Var och en av de tre första KLL-patienter vi behandlade hade en tumör-

börda på mellan 1,6 och 3,2 kg, och två av dessa patienter är fortfarande i remission efter två år. Vi har beräknat att varje infunderad CART19-cell (och dess dotterceller) i genomsnitt dödade mer än tusen tumörceller. Därför kan man kalla CART19-celler för "seriemördare". Vi har också visat att in vivo-expansionen av de infunderade cellerna korrelerade med graden av respons.

– Under år 2012 behandlade vi även två flickor med högrisk-ALL, berättar Carl June. Den ena, sju år gammal, hade fått två återfall efter standardbehandling. Hennes sjukdom var också resistent mot högdos cytoxan/clofaribin, och hennes tumörbörda var mycket stor före CART19-behandlingen. Efter T-cellsinfusionen uppnådde hon komplett respons, som nu har varat i mer än sju månader.

– Den andra flickan var 11 år och hade fått återfall efter allogen stamcellstransplantation. Även hon fick komplett

respons efter infusionen med CART19-celler och är nu några månader efter behandlingen fortfarande i remission.

Men den drastiska T-cellsterapin hade förstås också stora biverkningar.

– Ingen av patienterna avled av behandlingen men flera drabbades av svåra komplikationer, säger Carl June. CART19-infusionerna ger upphov till långvarig B-cellsapläsi som dock kan behandlas med substitutionsterapi. Tumor lysis syndrome (TLS) kan vara fördröjd och komma 20–50 dagar efter infusionerna. Cytokine release syndrome (CRS) och macrophage activation syndrome (MAS) är andra svåra biverkningar som kan lindras med vissa läkemedel, till exempel IL-6-antagonisten tocilizumab.

De sensationellt lyckade behandlingarna med T-cellsinfusioner fick inte bara stor uppmärksamhet på ASH-mötet, även New York Times och flera TV-kanaler rapporterade dessa solskenshistorier.

– Vi går nu vidare med att komplettera vår pilotstudie, som sammanlagt omfattar 14 patienter, berättar Carl June. Med bland annat analyser av in vitro- och in vivo-aktiviteten av CART19-celler från patienterna försöker vi få svar på vad det är som gör att vissa patienter inte svarar på behandlingen. I fas I- och fas II-studier försöker vi finna den optimala dosen, och vi planerar också större fas II-studier med behandling av KLL- och ALL-patienter.

BTK-HÄMMAREN IBRUTINIB LOVANDE VID KLL

- Mycket tyder på att hämning av enzymet Brutons tyrosinkinasa (BTK) kan bli en framgångsrik behandling mot flera B-cells maligniteter. På ASH-mötet presenterades lovande resultat från två fas II-studier, där BTK-hämmaren ibrutinib används mot svåra former av kronisk lymfatisk leukemi.

Brutons tyrosinkinasa spelar en viktig roll för B-cellers receptorsignalering, såväl i normala som i maligna celler. Vid många B-cells maligniteter är denna signalväg överaktiverad, och tumörcellerna är beroende av BTK för att de ska kunna tillväxa och överleva.

Det orala läkemedlet ibrutinib (PCI-32765) hämmar BTK genom att irreversibelt binda till enzymets aminosyra cystein 481. Ibrutinib är den första substans av denna typ som prövats kliniskt. Läkemedlet har tidigare med gott resultat använts i pilotstudier mot vissa B-cells maligniteter, bland annat diffusa storcelliga B-cellslymfom (ABC DLBCL och GCB DLBCL).

- – Nuvarande kemoterapi med fludarabin och cyklofosfamid samt immunterapi med rituximab har markant förbättrat prognosen för de KLL-patienter som är under 65 år och i övrigt friska när diagnosen ställs, säger John Byrd, klinikchef vid avdelningen för hematologi, The Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus, USA.

– Men hos äldre och multisjuka patienter tolereras behandlingen betydligt sämre. Dessutom brukar nästan alla patienter få återfall så småningom, och ännu saknas behandling som varaktigt botar sjukdomen.

I en fas II-studie med ibrutinib som monoterapi delades 116 patienter in i tre



John Byrd diskuterade BTK-hämmaren ibrutinib.

huvudgrupper. Den första gruppen bestod av 31 patienter över 65 år som tidigare inte fått någon behandling. I den andra gruppen ingick 61 patienter (mellan 40 och 81 år) som antingen hade fått återfall eller hade refraktär sjukdom. Patienterna i dessa båda grupper behandlades med antingen 420 eller 840 mg ibrutinib dagligen.

Den tredje gruppen bestod av 24 högriskpatienter (mellan 37 och 82 år) som inte hade svarat på sedvanlig behandling eller som hade fått återfall inom 24 månader trots initial terapi med åtminstone en nukleosidanalog eller bendamustin i kombination med en monoklonal antikropp. Denna grupp behandlades med 420 mg ibrutinib per dygn.

– Resultaten var goda i samtliga behandlingsgrupper, och såväl effekten som säkerheten var likvärdig oavsett om dosen ibrutinib var 420 eller 840 mg, säger John Byrd. Bäst svarade tidigare obehandlade äldre patienter; 71 procent

av dem fick komplett eller partiell respons. Motsvarande andel var 67 procent i gruppen som hade refraktär sjukdom eller som hade fått återfall efter sedvanlig behandling. I högriskgruppen fick 50 procent partiell respons men ingen komplett respons.

– Den progressionsfria överlevnaden (PFS) efter 22 månaders uppföljning var 96 procent i gruppen med tidigare obehandlade patienter och 76 procent i både gruppen med refraktär sjukdom/återfall och gruppen med högriskpatienter. I den subgrupp av patienter som hade deletioner i kromosom 17p var PFS något lägre, 50 procent, men det är ändå ett bättre resultat än vad som uppnått med någon annan hittills utvärderad terapi.

– Studien visar också att ibrutinib är en säker behandling som tolereras väl, fortsätter John Byrd. Inga allvarliga biverkningar observerades. Bland de biverkningar som förekom kan nämnas diarré, illamående, trötthet, hudutslag,



Francisco Cervantes visade på förlängd överlevnad med ruxolitinib.

ledsmärtor och i enstaka fall övergående neutropeni, anemi eller trombocytopeni.

– Sammanfattningsvis visar vår studie att ibrutinib är en effektiv och skonsam terapi mot både obehandlad och refraktär KLL. Om kommande fas III-studier ger lika goda resultat har läkemedlet stor potential att bli första linjens behandling mot sjukdomen, säger John Byrd.

- I en annan fas II-studie användes en kombination av ibrutinib och rituximab för att behandla 40 patienter med högrisk-KLL. De flesta av dem hade deletioner i kromosom 17p eller 11q. Några av dem var tidigare obehandlade, andra hade endast uppnått kort tids remission (mindre än 3 år) efter standardbehandling.

Patienterna fick under hela behandlingstiden ibrutinib 420 mg dagligen. Under de fyra första veckorna gavs dessutom rituximab 375 mg/kvadratmeter en gång i veckan. Sedan gavs denna dos av rituximab bara en gång i månaden,

och efter den sjätte månaden fick patienterna enbart ibrutinib 420 mg dagligen.

– Efter fyra månaders uppföljning hade 32 av de 40 patienterna uppnått partiell respons och en komplett respons, säger Jan Burger, associate professor, avdelningen för leukemi, Texas universitet, MD Anderson Cancer Center, Houston, USA. Ett år efter studiens början behandlades fortfarande alla utom två patienter med ibrutinib, och de hade inga tecken på sjukdomsprogress.

– Behandlingen tolererades också väl, vanligaste biverkningar var diarré, myalg, bensmärter och trötthet, fortsätter Jan Burger. Patienternas subjektiva symptom utvärderades med hjälp av frågeformulär, och alla upplevde att behandlingen förbättrade livskvaliteten.

Jon Byrd och Jan Burger är båda entusiastiska och hoppas att de positiva resultaten och den gynnsamma biverkningsprofilen från dessa mindre studier ska kunna upprepas även i kommande kliniska prövningar i större skala.

Men om man med effektiv hämning av enzymet BTK blockerar denna signalväg för leukemicellerna, finns det inte risk att de utvecklar resistens och lär sig använda andra signalvägar?

– Det är för tidigt att svara på, men hittills verkar det inte vara något stort problem, kommenterar Jan Burger. Eftersom responsen inte är total är det dock helt klart att vissa leukemiceller överlever och använder andra signalvägar.

FÖRLÄNGD ÖVERLEVAD VID MYELOFIBROS MED RUXOLITINIB

- På ASH 2012 presenterades uppföljningar av COMFORT, det mest omfattande kliniska prövningsprogrammet någonsin för patienter med myelofibros.

I fas III-studien COMFORT-II randomiserades 219 patienter med intermediär-2- eller högrisk myelofibros med mjältförstoring till behandling med antingen ruxolitinib (15 eller 20 mg dagligen) eller bästa tillgängliga terapi (BAT). Ruxolitinibgruppen bestod av 146 och BAT-gruppen av 73 patienter mellan 35 och 85 år. Medianuppföljningstiden var 112 veckor.

– Av de patienter som behandlades med ruxolitinib uppnådde 48 procent mer än 35 procents minskning av mjältstorleken, säger Francisco Cervantes, associate professor, avdelningen för hematologi, Hospital Clinic, Barcelona universitet, Spanien. Hos de BAT-behandlade var mjältstorleken i stort sett oförändrad men minskade hos de BAT-patienter som korsade över till ruxolitinib.

– Den totala dödligheten i ruxolitinibarmen var 14 procent jämfört med 22 procent i BAT-armen, fortsätter Francisco Cervantes. Patienter randomiserade till ruxolitinib hade längre total överlevnad (OS) än de som randomiserades till BAT. Den vanligaste grad 3-4-biverkningen var anemi, som drabbade 40 procent i ruxolitinibgruppen och 23 procent i BAT-gruppen. Antalet blodtransfusioner skilde sig inte mellan de båda grupperna.

– Resultaten visar att ruxolitinib ger snabb och varaktig minskning av mjältstorleken som består efter mer än två år hos majoriteten av patienterna, summerar Francisco Cervantes. Ruxolitinib tolererades väl, och vid uppföljningen be-



handlades fortfarande majoriteten av patienterna med läkemedlet. Även om den statistiska analysen bland annat kompliceras av att ett antal BAT-patienter överkorsades till ruxolitinibarmen är det uppenbart att ruxolitinibbehandlingen även innebär signifikanta överlevnadsfördelar jämfört med BAT.

"Utvecklingen av allt mer selektiva läkemedel fortsätter. BTK-hämmare har gett goda resultat mot bland annat svåra former av KLL."

- I den randomiserade dubbelblinda fas III-studien COMFORT-I ingår 309 patienter med myelofibros som behandlades med antingen ruxolitinib eller placebo. Tidigare publicerade data har bland annat visat att ruxolitinib minskade mjältstorlek och förbättrade sjukdomsrelaterade symtom och livskvalitet, oavsett om patienterna hade mutationen *JAK2 V617F* eller inte.

- Vi har nu följt patienterna i ytterligare ett år, och medianuppföljningstiden för denna uppdaterade analys är 102 veckor, säger **Srdan Verstovsek**, associate professor, avdelningen för leukemi, Texas universitet, MD Anderson Cancer Center, Houston, USA. Av de patienter som först fick placebo hade efter den primära analysen 111 av 154 korsat över till behandling med ruxolitinib.

- Uppföljningen tyder på att behandling med ruxolitinib fortsätter att vara associerad med förbättrad överlevnad jämfört med placebo, kommenterar **Srdan Verstovsek**. Totalt har 27 patienter i ruxolitinibarmen avlidit jämfört med 41 i placebogruppen. Minskningen av mjältstorleken och sjukdomsrelaterade symtom samt den förbättrade livskvaliteten har också varit bestående. Ruxolitinib tolererades fortfarande väl. Förekomsten av anemi och trombocytopeni

grad 3-4 och behovet av erytrocytttransfusioner minskade med längre tids behandling. Sammantaget visar resultaten att ruxolitinib är en effektiv och säker långtidsbehandling vid myelofibros, oavsett *JAK2 V617F*-mutationstatus.

- – Mutationen *JAK2 V627F* har identifierats hos mer än 95 procent av patienter med polycytemia vera och ungefär hälften hos alla patienter med essentiell trombocytemi eller primär myelofibros, säger professor **Alessandro Vannucchi**, avdelningen för hematologi, Florens universitet, Italien. Både närvaron av denna mutation och ökad allelbörda har kopplats till högre leukocyt- och hemoglobinvärden och ökad tendens till mjältförstoring.

I en studie analyserades hur ruxolitinib jämfört med BAT minskar bördan av *JAK2 V617F* hos de patienter som ingår i COMFORT-II-studien (se ovan). Mutationen fanns hos 76 procent av patienterna i ruxolitinibarmen och 71 procent av patienterna i BAT-armen. Allelbördan mättes med qPCR och relaterades till mjältstorleken, som mättes med MRI eller CT.

- Vi fann att *JAK2 V617F*-bördan minskade hos de flesta patienter som behandlades med ruxolitinib och denna minskning fortsatte även mellan vecka 48 och 72, säger **Alessandro Vannucchi**. I ruxolitinibgruppen uppnådde 22 procent av patienterna mer än 20 procents minskning av allelbördan, jämfört med 0 procent i BAT-gruppen.

- Hos de *JAK2 V617F*-positiva var minskning av allelbördan också förknippad med en ökad chans att uppnå mer än 35 procents minskning av mjältstorleken. Våra resultat tyder på att det är en subgrupp av patienter med myelofibros som med ruxolitinib uppnår särskilt bra minskning av allelbördan, och vi försöker nu hitta ytterligare molekylära markörer för att karaktärisera dessa patienter.

- I en fas II-studie analyserades effekterna av ruxolitinibbehandling vid polycytemia vera, PV. Studien omfattade 34 PV-patienter som antingen var resistent mot eller inte tålde hydroxyurea. Patienterna skulle ha högre hematokrit än 45 procent eller ha genomgått två flebotomier inom en 24-veckorsperiod före stu-

dien. Medianbehandlingstiden var 155 veckor och mediansdosen av ruxolitinib 21,4 mg/dag.

- Ruxolitinibbehandlingen hade flera positiva effekter, säger **Srdan Verstovsek**, associate professor, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas. De allra flesta patienter fick god och varaktig respons (OR, mätt med modifierade ELN-kriterier) och snabb och bestående förbättring av sina sjukdomsrelaterade symtom. Biverkningar som anemi och trombocytopeni var huvudsakligen av grad 2 och kunde hanteras med dosreduktion. Ingen patient slutade behandlingen på grund av cytopeni. Sammantaget tyder resultaten på att ruxolitinib är en säker och effektiv behandling för patienter med polycytemia vera.

NY JAK2-HÄMMARE LINDRAR VID MYELOFIBROS

- En ny selektiv *JAK2*-hämmare, SAR302503, har i en fas II-studie visat sig minska mjältstorleken och minska sjukdomsrelaterade symtom vid myelofibros.

I studien ingick 31 patienter med intermediär-2- till högriskmyelofibros, antingen primär eller sekundär till polycytemia vera eller essentiell trombocytemi. Samtliga var över 18 år och hade förstörad mjälte. Patienterna randomiserades till tre grupper som behandlades med 300 mg, 400 mg respektive 500 mg SAR302503 oralt dagligen i cykler om 28 dagar. Före behandlingen och efter tre cykler mättes mjältstorleken med MRI och sjukdomssymtomen utvärderades med livskvalitetsprotokollet MPN-SAF (myeloproliferative neoplasm symptom assessment form).

- Mjältstorleken minskade i genomsnitt med 30, 33 respektive 42 procent i de patientgrupper som fick behandling med 300, 400 respektive 500 mg, berättar professor **Moshe Talpaz**, avdelningen för internmedicin, Comprehensive Cancer Center, Michigans universitet, Ann Arbor, USA. Andelen patienter vars sjukdomsrelaterade symtom minskade med minst 50 procent (enligt MPN-SAF) var 44, 50 respektive 44 procent i de olika grupperna. Vanligaste biverkningar var anemi, trombocytopeni, diarré, illamående och kräkningar.

- Resultaten visar att behandlingen med SAR302503 hade gynnsamma kli-



Marc Lewis diskuterade nya strategier mot svårbehandlad AML och MM.

niska effekter och att biverkningarna var tolerabla, fortsätter Moshe Talpaz. Vi går nu vidare med en fas III-studie (JAKARTA) som omfattar närmare 300 patienter och vars initiala resultat kommer att presenteras under år 2013.

”Flera studier visar att JAK2-hämmare har gynnsamma effekter vid myelofibros och andra myeloproliferativa sjukdomar.”

NYA STRATEGIER MOT SVÅRBEHANDLAD AML OCH MM

- – Ungefär en tredjedel av patienterna med akut myeloisk leukemi (AML) har mutationen FLT3-ITD, och de drabbas ofta av återfall kort tid efter den initiala standardbehandlingen, säger **Mark Levis**, associate professor, Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Johns Hopkins Medicine, Baltimore, USA. FLT3-ITD-mutationen gör att leukemicellerna sprider sig mer aggressivt, vilket hjälper dem att snabbt växa till igen efter cytostatikaterapin. Stamcellstransplantation är en möjlighet för dessa patienter, men bara om de är i någon form av remission, i annat fall misslyckas den ofta.

- Ett nytt oralt läkemedel, quizartinib (AC220), är designat för att selektivt hämma det sjukdomsdrivande enzym som FLT3-mutationen ger upphov till, fortsätter Mark Levis. Effekten blir att de omogna cancercellerna antingen dör omedelbart eller tvingas genomgå normal differentiering och sedan apoptos. Förhoppningen är att detta ska eliminera tillräckligt många leukemiceller så

att det blir möjligt för patienten att genomgå stamcellstransplantation som kan bota sjukdomen.

I en öppen fas II-studie undersöktes effekt och säkerhet av quizartinib som monoterapi till patienter med AML. Resultat redovisades för en kohort med 137 patienter, varav 99 hade FLT3-ITD-mutation medan 38 saknade denna. Patienterna, som alla var över 18 år, hade refraktär AML eller hade fått återfall efter upprepade cytostatikakurer, en del även efter stamcellstransplantation. De fick kontinuerlig behandling med en fixerad dos av quizartinib under 28-dagarscykler.

- Uppföljning efter en till tre cykler med quizartinibterapi visade att 44 procent av patienterna med FLT3-ITD-mutation svarade på behandlingen; 4 procent CR (komplett respons utan aktiv sjukdom), 0 procent CRp (ingen aktiv sjukdom men onormala trombocytvärden) och 40 procent CRi (ingen aktiv sjukdom men onormala värden på röda och vita blodkroppar), säger Mark Levis.

Medianresponstiden var 11,3 veckor och den totala medianöverlevnaden 23,1 veckor. Bland patienter som saknade denna mutation var responsen något lägre, 34 procent; 3 procent CR, 3 procent CRp och 29 procent CRi. Medianresponstid för dessa patienter var fem veckor och total medianöverlevnad 25,6 veckor.

- Tack vare uppnådd respons kunde en tredjedel av patienterna efter behandlingen med quizartinib genomgå stamcellstransplantation, fortsätter Mark Levis. De vanligaste biverkningarna av quizartinib var illamående, diarré och kräkningar, anemi, trötthet, feber och förlängd QT-tid på EKG, vilket dock kunde åtgärdas med dossänkning.

- Sammanfattningsvis visar studien att monoterapi med quizartinib kan ha god effekt vid behandlingsresistent AML och att läkemedlet ger överkomliga biverkningar. Vi hoppas att dessa uppmuntrande resultat ska kunna upprepas i kommande undersökningar; en randomiserad fas III-studie planeras starta i slutet av 2013, säger Mark Levis.

- Ett av de läkemedel som används vid behandling av multipelt myelom är proteasomhämmaren bortezomib, som ges i injektionsform. I en fas II-studie be-

handlades 50 nydiagnostiserade myelompatienter med den första orala proteasomhämmaren, MLN9708, kombinerad med dexametason och det immunmodulerande läkemedlet lenalidomid. Läkemedlen gavs i upp till tolv behandlingscykler om 28 dagar, och därefter följde underhållsbehandling med enbart MLN9708. Medianvärdet för antalet behandlingscykler med MLN9708 var sju (1–11).

– Uppföljningen visar att 92 procent av patienterna svarade på behandlingen, säger **Shaji Kumar**, professor i medicin och hematolog vid Mayo Clinic, Rochester, USA. Bland dessa uppnådde 55 procent mycket bra respons (VGPR eller bättre) och 23 procent komplett remission. Ungefär 40 procent av patienterna drabbades av biverkningar som trötthet, illamående och hudutslag, men allvarliga biverkningar var ovanliga.

– Resultaten är likvärdiga med dem som har rapporterats för kombinationen bortezomib, dexametason och lenalidomid, fortsätter Shaji Kumar. Men proteasomhämmare oralt i stället för i injektionsform är betydligt bekvämare för patienten, och MLN9708 tycks också ha en gynnsammare biverkningsprofil än bortezomib. Vi planerar nu en fas III-studie med MLN9708 i kombination med dexametason och lenalidomid, och vi går även vidare med fas II-studier där denna orala proteasomhämmare kombineras med andra läkemedel mot myelom.

• – Patienter med multipelt myelom som inte svarar på, eller av andra skäl inte kan behandlas med vissa läkemedel (till exempel bortezomib, talidomid eller lenalidomid), har dålig prognos och det finns ingen etablerad standardbehandling för dessa, säger **Melitos Dimopoulos**, professor och styrelseordförande vid avdelningen för kliniska terapier, Alexandra Hospital i Aten, Grekland. Det nya immunmodulerande läkemedlet pomalidomid har dock visat viss effekt mot behandlingsresistenta myelom.

I en öppen, randomiserad fas III-multicenterstudie utvärderades effekterna av pomalidomid i kombination med lågdosdexametason (POM plus LoDEX) jämfört med enbart högdosdexametason (HiDEX). I studien ingick 455 patienter, 302 fick POM plus LoDEX och reste-



Shaji Kumar presenterade resultat med bortezomid vid MM.



Melitos Dimopoulos visade en studie med pomalidomid vid MM.

AT RECURRENCE
or after first
progression

New Overall
Survival Data
presented¹



FASLODEX™ 500mg
fulvestrant

Median overall survival was 26.4 months for fulvestrant 500 mg and 22.3 months for fulvestrant 250 mg (HR 0.81; 95% CI, 0.69, 0.96; nominal p=0.016*)¹

FASLODEX 500 mg demonstrates improved progression free survival**
Median time to progression 6.5 months²

*Not statistically significant as no adjustments were made for multiplicity
**Improves time to progression vs 250 mg (HR 0.8, p-value 0.006).

FASLODEX™ (fulvestrant) R_x, EF. Antiöstrogen, 500 mg (2 x 250 mg)/2 x 5 ml injektionsvätska.
Indikation: Behandling av postmenopausala kvinnor med östrogenreceptorpositiv lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer vid återfall under eller efter adjuvant antiöstrogenbehandling eller vid sjukdomsprogression under behandling med antiöstrogen. Senaste översyn av Produktresumén 2012-02-17. För övrig information se www.fass.se.

151 85 Södertälje tel: 08 – 553 260 00

H O R M O N A L C A R E B Y

AstraZeneca 

1. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al., Final analysis of overall survival for the Phase III CONFIRM trial: fulvestrant 500 mg versus 250 mg. Oral presentation # S1-4 presented at the 35th San Antonio Breast Cancer Symposium, 5 December 2012.
2. Di Leo A et al. J Clin Oncol 2010; 28(30):4594-4600

rande 153 HiDEX. Behandlingen gavs i 28-dagarscykler så länge inte sjukdomsprogression eller svåra toxiska biverkningar inträffade.

– Efter en medianuppföljningstid på 18 veckor var den progressionsfria överlevnaden hos de patienter som fått POM plus LoDEX signifikant längre än i HiDEX-gruppen, 15,7 respektive 8 veckor, säger Melitios Dimopoulos. Även den totala överlevnaden var bättre bland de som fick kombinationsbehandlingen. När en oberoende granskningskommitté konstaterat att skillnaderna var så stora rekommenderade studiens Data Safety Monitoring Board att de patienter som fick HiDEX i stället skulle få POM plus LoDEX.

– Vi är entusiastiska över resultaten och anser att denna kombination bör bli ny standardbehandling för patienter med behandlingsresistenta myelom, summerar Melitios Dimopoulos. Möjligen kan POM plus LoDEX innebära ännu större fördelar för patienter som tidigare inte genomgått lika många behandlingar, och kombinationen bör även prövas som första linjens terapi mot sjukdomen.

STAMCELLER FRÅN OBESLÄKTAD DONATOR GER ALLT BÄTTRE RESULTAT

• Överlevnaden vid stamcellstransplantation med obesläktad donator ökade kraftigt mellan år 2000 och 2009, enligt en undersökning med över 15 000 patienter från the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR).

– Under de senaste decennierna har resultaten av allogen transplantation med blodstamceller stadigt förbättrats, men på grund av oro för svåra biverkningar avstår en del patienter och läkare från stamcellstransplantation med obesläktad donator (URD HCT), säger studiens samordnare Navneet Majhail, National Marrow Donor Program (NMDP), Minneapolis, USA. Vi genomförde därför en retrospektiv analys av 15 509 patienter som mellan år 2000 och 2009 genomgick URD HCT i NMDP:s regi. Vi delade in patienterna i tre åldersgrupper (under 18 år, 18–59 år respektive 60 år och äldre) och jämförde resultaten för tidsperioderna 2000–2004 och 2005–2009. Den vanligaste orsaken till URD HCT var akut leukemi.

– Det visade sig att den totala överlevnaden (OS), såväl efter ett år som efter tre år, var betydligt bättre för de som transplanterades år 2005–2009 än för de som genomgick URD HCT år 2000–2004, fortsätter Navneet Majhail. I åldersgruppen under 18 år var treårsöverlevnaden 62 procent 2005–2009 jämfört med 50 procent 2000–2004. Motsvarande siffror för åldersgruppen 18–59 år var 43 respektive 36 procent, och för patienter 60 år och äldre 35 procent respektive 25 procent. I alla åldersgrupper var också den transplantationsrelaterade dödligheten i samband med URD HCT lägre år 2005–2009 än år 2000–2004.

– De som transplanterades tidigare i sjukdomsförloppet hade betydligt bättre prognos än de som fick behandlingen först i avancerade stadier, säger Navneet Majhail. Sammantaget visar resultaten att stamcellstransplantation med obesläktad donator är ett bra alternativ för de patienter som behöver transplanteras men som inte har någon lämplig matchande donator inom familjen. En rad förbättringar när det gäller exempelvis donatorsregister, HLA-typning och matchning samt behandling av transplantationskomplikationer gör att URD HCT numera kan betraktas som en standardbehandling, konstaterar han.

• Djurförsök har visat att histondeacetylshämmare, HDACi, kan minska GVHD-biverkningar (graft-versus-host disease) i samband med stamcellstransplantation. Denna typ av cancerläkemedel dämpar bland annat produktionen av proinflammatoriska cytokiner, modulerar antigenpresenterande celler och ökar aktiviteten av T-regulatoriska celler.

I en fas I/II-studie undersöktes om vorinostat, den första HDAC-hämmare som godkändes av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA, kan reducera risken för GVHD hos patienter som genomgår allogen stamcellstransplantation med besläktad donator (MRD RIC HSCT). I studien ingick 45 patienter mellan 43 och 69 år som förutom den sedvanliga GVHD-förebyggande behandlingen även fick 100 mg vorinostat oralt dagligen, från tio dagar före till hundra dagar efter transplantationen. Dessa patienter jämfördes med 25 historiska kontroller.

– Resultaten visar att de patienter som fick tillägg med vorinostat i mycket lägre grad drabbades av akut GVHD, säger **Sung Choi**, assistant professor, Michigans universitet, Ann Arbor, USA. Endast 22 procent av patienterna fick GVHD grad 2–4 jämfört med 42 procent i kontrollgruppen. Svår GVHD (grad 3–4) drabbade 4 procent av försöksgruppen och 19 procent i kontrollgruppen. Motsvarande siffror för den transplantationsrelaterade dödligheten var 13 respektive 19 procent.

– Mellan de båda grupperna fanns inga nämnvärda skillnader beträffande infektionskomplikationer eller återfallsfrekvens. Studien visar att tillägg med vorinostat kan minska risken för GVHD efter MRD RIC HSCT utan att ytterligare försämra patienternas immunförsvar, sammanfattar Sung Choi.

• – Navelsträngsblod (UCB) innehåller en hög koncentration av blodstamceller med unika immunologiska egenskaper som gör det till en populär källa för stamcellstransplantation, säger **John Wagner**, klinikchef vid Pediatric Blood and Marrow Transplant Program, Minnesota universitet, Minneapolis, USA. Det är dock oklart vilken mängd som är optimal. Pilotstudier med vuxna patienter har visat att transplantation med dubbel dos navelsträngsblod (två enheter UCB från två delvis matchande donatorer) innebär fördelar jämfört med en enkeldos.

I en fas III-studie randomiserades 224 barn med akut leukemi till stamcellstransplantation med antingen en eller två enheter UCB. Den totala överlevnaden (OS) ett år efter transplantationen var 71 procent för dem som fick en enhet och 66 procent för dem som fick två enheter. Motsvarande siffror för sjukdomsfri överlevnad var 68 procent respektive 64 procent, och för återfallsfrekvens 12 procent respektive 14 procent. I båda grupperna drabbades 57 procent av patienterna av GVHD, men svår GVHD (grad 3–4) var vanligare bland dem som fått dubbel dos (23 procent jämfört med 14 procent för enkeldosgruppen).

– Våra resultat visar, något oväntat, att dubbel dos navelsträngsblod inte ger några fördelar vid stamcellstransplantation av barn med akut leukemi, säger John Wagner. För barn bör därför trans-

Hjälp till att förebygga cytostatikainducerat illamående och kräkningar innan de uppstår

Lägg till EMEND® eller (aprepitant) IVEMEND®! (fosaprepitant dimeglumin)

EMEND och IVEMEND ges som en del av kombinationsterapi med följande indikationer:

- Profylax mot tidigt och sent illamående och kräkningar vid högemetogen cisplatinbaserad cytostatikabehandling vid cancer hos vuxna.
- Profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen cytostatikabehandling vid cancer hos vuxna.

EMEND (aprepitant) Antiemetikum efter kemoterapi – substans P-antagonist (Rx; F; SPC December 2012) hård kapsel 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg. **Dosering EMEND:** Dag 1: EMEND 125 mg oralt en gång dagligen en timme före påbörjande av cytostatikabehandling. Dag 2 och 3: EMEND 80 mg oralt dagligen.

IVEMEND (fosaprepitant) Antiemetikum efter kemoterapi – substans P-antagonist (Rx; EF; SPC November 2012) Pulver till infusionsvätska 150 mg. **Dosering IVEMEND:** Dag 1 (endast): IVEMEND 150 mg administreras som infusion under 20-30 minuter och inleds cirka 30 minuter innan cytostatikabehandling.

Kontraindikationer: Överkänslighet mot fosaprepitant, aprepitant, polysorbat 80 eller något annat hjälpämne. EMEND/IVEMEND skall ej administreras samtidigt med pimozid, terfenadin, astemizol eller cisaprid. Aprepitants respektive fosaprepitants hämning av cytokrom P450 isoenzym 3A4 (CYP 3A4) kan resultera i förhöjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, vilket eventuellt kan orsaka livshotande reaktioner.

Graviditet och Amning: (B:2 och IVa) EMEND/IVEMEND ska inte användas under graviditet annat än då det är absolut nödvändigt. Amning rekommenderas inte under behandling med EMEND/IVEMEND eftersom data saknas på människa.

Vid förskrivning och för aktuell information om villkor i förmånssystemet, förpackningar och priser se www.fass.se.



Box 7125, 192 07 Sollentuna, 08-578 135 00

EMEND® (aprepitant, MSD) **IVEMEND®** (fosaprepitant dimeglumin, MSD)

Förebygger från start

plantation med en enhet UBC vara standardbehandling. Men transplantation med två enheter kan vara ett lämpligt alternativ framför allt för vuxna patienter för vilka en enkel dos är otillräcklig.

POSITIVA RESULTAT MED ANDRA GENERATIONENS TKI MOT KML

Nya uppföljningsdata visar på bättre behandlingsresultat vid KML för både nilotinib och dasatinib jämfört med föregångaren imatinib.

I den globala randomiserade multicenterstudien ENESTnd (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials – Newly Diagnosed Patients) jämförs nilotinib med imatinib vid nydiagnostiserad kronisk myeloisk leukemi (Ph-positiv KML) i kronisk fas. Totalt 846 patienter randomiserades till antingen nilotinib 2 x 300 mg, nilotinib 2 x 400 mg eller imatinib 1 x 400 mg som första linjens behandling. Resultaten av ett-, två- och treårsuppföljningarna visade att nilotinib ger snabbare och djupare svar än imatinib och att även överlevnaden var bättre i nilotinibgrupperna.

- Uppföljningen efter fyra år visar att dessa skillnader består. I 48-månadersanalysen jämfördes gruppen som fick nilotinib 2 x 300 mg (282 patienter) med de som fick imatinib 1 x 400 mg (283 patienter). Såväl MMR (major molecular response), MR⁴ och MR^{4.5} /OBS Nina! upphöjd siffror "4" eller "4,5" här och mer än en sida ner/var högre i nilotinibgruppen. För MR⁴ var skillnaden 9–14 procent efter ett år till nilotinibgruppens förmån, och den hade ökat till 17–24 procent efter fyra år. Motsvarande siffror för skillnaden i MR^{4.5} var 6–10 procent efter ett år respektive 14–17 procent efter fyra år.

Bland de patienter som fick MMR uppnåddes MR⁴ eller MR^{4.5} av 68 procent i nilotinibgruppen jämfört med 49 procent i imatinibgruppen. Sjukdomen progredierade inte hos någon patient som uppnått MR^{4.5}. Signifikant färre nilotinibpatienter drabbades av accelererad fas/blastkris. Ungefär dubbelt så många imatinib- som nilotinibpatienter utvecklade mutationer under behandlingen. Den totala överlevnaden var jämförbar mellan grupperna, men den KML-relaterade dödligheten var lägre bland nilotinibpatienterna.



John Wagner pratade om stamcellsterapi vid akut leukemi.

- Uppföljningen av ENESTnd visar att nilotinib fortsätter att vara överlägset imatinib, kommenterar Hagop Kantarjian, professor och chef för avdelningen för leukemi, Texas universitet, MD Anderson Cancer Center, Houston, USA. Nilotinib ger snabbare och djupare molekylär respons och minskad risk för att sjukdomen progredierar. Resultaten tyder på att man bör överväga att ersätta imatinib med nilotinib som första linjens behandling av nydiagnostiserade patienter med Ph-positiv KML.

- I en särskild analys av ENESTnd efter fyra års uppföljning ("landmark analysis") utvärderades betydelsen av svaret efter tre respektive sex månaders behandling. Betydligt fler patienter i nilotinibgruppen (2 x 300 mg) än i imatinibgruppen (1 x 400 mg) uppnådde tidig respons, enligt måttet BCR-ABL-transkriptnivåer under 10 procent. Vid tre månader var det endast 9 procent av

patienterna i nilotinibgruppen som fortfarande hade BCR-ABL-nivåer över 10 procent, jämfört med 33 procent i imatinibgruppen. Motsvarande siffror efter sex månader var 3 procent respektive 16 procent.

- En större andel av de patienter som fick tidig molekylär respons uppnådde också framtida komplett molekylär respons, MR^{4.5}, och tidigt svar på behandlingen var också korrelerat med förbättrad progressionsfri överlevnad och total överlevnad efter fyra års uppföljning, säger Andreas Hochhaus, professor vid institutionen för hematologi och onkologi, Universitetskliniken i Jena, Tyskland. De patienter som tidigt fick djup molekylär respons (BCR-ABL-nivåer under en procent) hade störst chans att uppnå MR^{4.5}.

- Kvarstående BCR-ABL-nivåer över 10 procent efter tre månaders behandling är en varningssignal, fortsätter Andreas Hochhaus. Hälften av all sjukdomspro-

gression hos dessa patienter sker mellan tre och sex månader. Våra data visar även att de imatinibpatienter som har BCR-ABL-nivåer över 10 procent efter tre månaders behandling har högre risk för sjukdomsprogression än de nilotinibpatienter som efter tre månader också har BCR-ABL-nivåer över 10 procent.

- I studien ENESTcmr (complete molecular response) ingår 207 patienter som efter två års behandling med imatinib uppnått CCyR (complete cytogenetic response) men däremot inte komplett molekylär respons, CMR. Patienterna randomiserades till fortsatt behandling med imatinib (1 x 400 mg eller 1 x 600 mg) eller byte till nilotinib (2 x 400 mg).

Uppföljningen efter två år visade att 22,1 procent av nilotinibpatienterna jämfört med 8,7 procent av imatinibpatienterna hade uppnått CMR (MR^{4,5} eller mindre, vilket innebär att man inte kunde detektera BCR-ABL-transkript i blodet). Jämfört med analysen efter 12 månader hade skillnaderna mellan grup-

perna ökat, från 6,7 procent till 13,4 procent.

- Resultaten visar att byte från imatinib till nilotinib leder till snabb och djup molekylär respons hos patienter med MRD (minimal residual disease) som under en längre tid behandlats med imatinib, säger professor Timothy Hughes, avdelningen för hematologi och patologi, Royal Adelaide Hospital, Adelaide, Australien. Skillnaderna i nilotinibs favör ökade mellan ett och två års behandling. Patienter som har kvarvarande sjukdom (MRD) under behandling med imatinib kan därför ha nytta av byte till nilotinib.

- I fas III-studien DASISION randomiserades 519 nydiagnostiserade KML-patienter till behandling med antingen imatinib (400 mg dagligen) eller dasatinib (100 mg dagligen). Uppföljningen efter två år visade bland annat att 17 procent av patienterna i dasatinibgruppen hade uppnått MR^{4,5} jämfört med 9 procent i imatinibgruppen.

- Resultaten efter tre års uppföljning tyder på fortsatta fördelar för dasatinib, säger professor Giuseppe Saglio, avdelningen för klinisk och biologisk vetenskap, San Luigi Gonzaga Hospital, Turins universitet, Italien. Den snabbare och djupare responsen hos dasatinibpatienterna var förenad med bättre utfall efter tre år och lägre risk för progrediering till accelererad fas/blastkris, vilket understryker den kliniska betydelsen av tidigt svar på behandlingen.

PONATINIB LOVANDE VID SVIKT PÅ ANDRA TKI

- – Trots alla framsteg i behandlingen av KML finns det fortfarande en liten grupp patienter där ingen av de registrerade tyrosinkinashämmarna (TKI) har tillräcklig effekt, säger Jorge Cortes, professor i medicin, chef för KML- och AML-sektionerna och vice ordförande för institutionen för luekemi, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, USA. Det gäller framförallt patienter med mutationen T315I BCR-

HAR DIN PATIENT POTENTIellt RESEKTABEL mCRC* ELLER STOR TUMÖRBÖRDA OCH SYMTOM AV SIN SJUKDOM?

Hos patienter med avancerad kolorektalcancer av KRAS vildtyp ger Vectibix®:

- Minskad tumörbörda¹
- Symtomförbättring^{2**}

 **Vectibix®**
(panitumumab)



*metastaserande kolorektalcancer

** i monoterapi

Vectibix® (panitumumab) R, EF, ATC-kod L01XC08

Indikation: Vectibix är indicerat som behandling av vuxna patienter med metastaserande kolorektalcancer (mCRC) med vildtyp KRAS: • i första linjens behandling i kombination med FOLFOX • i andra linjens behandling i kombination med FOLFIRI för patienter som har fått fluoropyrimidinbaserad kemoterapi (exklusive irinotekan) som första linjens behandling • som monoterapi efter behandlingssvikt med kemoterapiregimer innehållande fluoropyrimidin, oxaliplatin och irinotekan. Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20mg/ml. Injektionsflaska. Datum för översyn av produktresumén: 01/2013.

För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se www.fass.se.

1. www.fass.se 2. Odom et al. Int J Colorectal Dis. Health-related quality of life and colorectal cancer-specific symptoms in patients with chemotherapy-refractory metastatic disease treated with panitumumab 2011;26:173–181

ABL, där stamcellstransplantation ofta är det enda alternativet.

I en fas II-studie rekryterade forskare i USA och Europa sammanlagt 449 patienter med KML eller Ph-positiv ALL som antingen var resistenta eller intoleranta mot dasatinib eller nilotinib eller hade T315I-mutationen. Nästan alla patienter hade tidigare behandlats med två eller alla tre av de godkända tyrosinkinashämmarna (imatinib, dasatinib, nilotinib). Beroende på deras typ av resistens eller genetiska profil delades patienterna in i sex olika grupper och behandlades med den nya tyrosinkinashämmaren ponatinib.

– Studien pågår fortfarande, men resultaten efter ett års uppföljning (mediantid 11 månader) är lovande, säger Jorge Cortes. Av alla patienter med KML i kronisk fas uppnådde 55 procent MCyR (major cytogenetic response), däribland 70 procent av de som hade T315I-mutationen. MaHR (major hematologisk response) observerades hos 58 procent av KML-patienterna i accelererad fas (50 procent i subgruppen med T315I-mutationen). Bland KML- och Ph-positiva ALL-patienter i blastfas fick 35 procent MaHR (33 procent av de med T315I-mutationen).

– Anmärkningsvärt nog uppnådde hela 46 procent av KML-patienterna i kronisk fas CCyR (complete cytogenic response), fortsätter Jorge Cortes. De patienter som hade kortare sjukdomsduration och som tidigare hade fått färre TKI-läkemedel svarade bättre på ponatinibbehandlingen. Vanligaste biverkningar var trombocytopeni och hudreaktioner.

– Resultaten visar att ponatinib kan vara effektivt hos KML- och Ph-positiva ALL-patienter när andra behandlingsmöjligheter har uttömts, summerar Jorge Cortes. Ponatinib kan bli ett värdefullt tillskott till arsenalen av läkemedel mot KML och kan därmed bidra till att behandlingen ytterligare kan individualiseras.

GENANALYSER FÖRUTSÄGER KÄNSLIGHET FÖR BIVERKNINGAR AV CYTOSTATIKA

• Genvarianten SNP rs16754 ökar femårsöverlevnaden och minskar den behandlingsrelaterade mortaliteten vid AML, speciellt hos afroamerikanska och



Jorge Cortes visade lovande resultat med ponatinib vid KML.

asiatiska barn. Vissa varianter av gener som påverkar omsättningen av antracykliner och försvaret mot oxidativ stress ökar risken för hjärtsvikt efter cytostatikaterapi. Det framgår av två studier där genanalyser använts i syfte att utveckla mer individualiserad behandling.

De flesta av de barn som drabbas av akut myeloisk leukemi, AML, uppnår långvarig remission efter behandling med olika kombinationer av cytostatika. Men ett stort problem är att den intensiva terapin också medför viss behandlingsrelaterad mortalitet, TRM. I en studie undersöktes hur vissa genvarianter påverkar risken för bland annat TRM.

Mutationer i suppressorgenen *WT1* förekommer hos de flesta AML-patienter

och anses vara en orsak till att sjukdomen utvecklas. Naturliga individuella variationer i DNA, så kallade single nucleotide polymorphisms, SNPs, har dock hittills inte förknippats med leukemiutveckling eller behandlingseffekt. Men nyligen upptäcktes att en normal variant, SNP rs16754, lokaliserad i *WT1*-genen, är associerad med bättre prognos hos barn med AML.

– Frekvensen av varianten SNP rs16754 varierar mellan olika etniska grupper, berättar Phoenix Ho, läkare vid Seattle Childrens Hospital, avdelningen för pediatrik hematologi och onkologi, University of Washington School of Medicine och forskare vid Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, USA.



Smitha Bhatia visade genanalyser kopplade till hjärtsvikt vid stamcellstransplantation.

– För att undersöka betydelsen av denna SNP-variant vid AML studerade vi 492 barn som fått behandling mot sjukdomen. De hade olika etnisk bakgrund och hade alla deltagit i en fas III-studie där intensiva cytostatikakombinationer testades.

– Totalt hade 28 procent av patienterna varianten SNP rs16754, säger Phoenix Ho. Den var vanligast bland asiatiska barn, 53 procent, jämfört med 34 procent hos latinamerikanska, 25 procent hos europeiska och 21 procent hos afroamerikanska barn. Det visade sig att de som hade SNP-varianten hade bättre femårsöverlevnad än de som saknade den, 66 procent jämfört med 44 procent. Även inom varje etnisk subgrupp var femårsöverlevnaden högre hos de med SNP rs16754.

För gruppen som helhet skilde sig TRM inte nämnvärt mellan dem som hade respektive saknade SNP-varianten. Men när man undersökte TRM inom varje etnisk grupp framkom drastiska skillnader.

– Hos europeiska barn var TRM ungefär lika vanligt i den grupp som hade respektive saknade SNP-varianten, 11 respektive 12 procent, säger Phoenix Ho. Motsvarande siffror för latinamerikanska barn var 24 respektive 17 procent. Men bland afroamerikanska barn var det 0 procent av dem som hade genvarianten som dog av behandlingen, jämfört med 25 procent av dem som saknade den. Hos asiatiska barn var skillnaden ännu större, 0 procent respektive 43 procent.

– Detta tyder på att varianten SNP rs16754 skyddar afroamerikaner och asiater betydligt mer mot de toxiska effekterna av den cytostatikaterapi som ges mot AML, sammanfattar Phoenix Ho. Varför det är så vet vi ännu inte, men fynden öppnar nya möjligheter till mer individualiserad behandling. Vi går nu vidare med större studier för att analysera sambandet mellan SNP-status och TRM, och vi vill också undersöka betydelsen av SNP rs16754 vid andra cancerformer än AML.

• Hjärtsvikt är en dominerande orsak till sjuklighet och dödlighet hos patienter som genomgått stamcellstransplantation. Det beror till största delen på att de före transplantationen har behandlats med antracykliner, som kan vara hjärttoxiskt och orsaka muskelcellsapoptos, vilket så småningom leder till hjärtsvikt. Även strålbehandling mot bröstområdet kan öka risken för hjärtsvikt, liksom de traditionella riskfaktorerna högt blodtryck, diabetes och förhöjda blodfetter.

I en fall-kontrollstudie undersöktes betydelsen av varianter i ett antal gener som bryter ner antracykliner till toxiska biprodukter, gener som skyddar mot oxidativ stress och gener som reglerar blodtryck och hjärtfrekvens. I studien ingick 77 patienter med leukemi, lymfom och myelom som genomgått stamcellstransplantation och som senare utvecklat hjärtsvikt. Kontrollgruppen bestod av 178 transplanterade patienter som inte fått hjärtsvikt.

– Vi fann att patienter som hade vissa SNP-varianter i generna *MRP2*, *RAC2* och *HFE* hade upp till tre gånger högre risk än normalt att utveckla hjärtsvikt efter stamcellstransplantation, berättar **Smitha Bhatia**, läkare vid Population Sciences, City of Hope, Duarte, Kalifornien, USA. Dessa gener ger upphov till nyckelproteiner som reglerar omsättningen av antracykliner och försvaret mot oxidativ stress. Kvinnor som hade två eller fler sådana genvarianter hade den högsta risken för hjärtsvikt.

– Dessa rön gör att vi bättre kan förutsäga vilka patienter som löper störst risk att utveckla hjärtsvikt. Det kan bidra till en mer skräddarsydd behandling och förbättrad långtidsöverlevnad för dessa patienter, konstaterar Smitha Bhatia.



Andre Baruchel pratade om att antracyklinbördan kan minskas vid behandling av ALL och APL.



Francesco Lo-Coco diskuterade biverkningar med antracykliner vid APL.

ANTRACYKLINBÖRDAN KAN MINSKAS VID BEHANDLING AV ALL OCH APL

- Vissa behandlingskombinationer mot akut lymfatisk leukemi (ALL) innefattar infusioner med antracyklinet daunorubicin under den första månadens induktionsterapi. Det är oftast effektivt, men ökar risken för hjärtsjukdom senare i livet. I en fas III-studie från 20 center i Frankrike och ett center i Belgien randomiserades 1 128 barn mellan ett och tio år med standardrisk B-cells-ALL till två behandlingsgrupper.

Alla patienter fick induktionsterapi med vinkristin, dexametason och asparaginas. Hälften fick dessutom en standarddos av daunorubicin, medan den andra hälften inte fick någon initial behandling med daunorubicin. I senare skede fick dock båda grupperna antracyklinet doxorubicin, totalt 75 mg/kvadratmeter.

- Resultatet av behandlingen blev lika bra för de patienter som initialt inte fick daunorubicin som för de som fick läkemedlet, berättar **Andre Baruchel**, chef för avdelningen för pediatrik hematologi, Robert Debré University Hospital, Paris, Frankrike. Femårsuppföljningen visade att den händelsefria överlevnaden (EFS) var närmare 93 procent och den totala överlevnaden (OS) 97–98 procent för båda grupperna. Andelen patienter med komplett remission och molekylär respons (MRD 10^{-2} respektive MRD 10^{-3}) skilde sig inte heller mellan de båda behandlingsarmarna.

- Våra data visar att vi kan minska den mängd antracykliner som initialt brukar ges till barn med standardrisk-ALL, som utgör majoriteten av ALL-patienterna, sammanfattar Andre Baruchel. Hos dem som svarar bra på den initiala behandlingen med vinkristin, dexametason och asparaginas kan daunorubicin undvaras. Den totala mängden antracykliner kan reduceras till en blygsam dos (doxorubicin 75 mg/kvadratmeter), vilket kraftigt minskar risken för hjärtskomplikationer senare i livet.

- Standardbehandling mot akut promyelocytleukemi (APL) är retinolsyran ATRA (all-trans-retinoic acid) i kombination med kemoterapi, till exempel antracyklinet idarubicin. I en italiensk-tysk fas III-studie jämfördes behandling

HÅLL JÄRNET UTANFÖR KROPPEN

Kelerade patienter med lågrisk MDS lever längre tack vare färre hjärthändelser samt minskad oxidativ stress och progression till AML.¹ Kelering med Exjade ger hematologisk respons samt dokumenterat god sänkning av serumferritin.²⁻³ Det är också patienternas val: 97 % föredrar Exjade framför Desferal.⁴

Välj att hålla järnet utanför kroppen.



Referenser: 1. Lyons, Presented ASH 2011. Abstract 2800. 2. Gattermann N et al. Eur J Hematol. 88:3;260-68. 3. Gattermann et al. Blood 2010; Vol. 116(21):2912. 4. Cappellini MD et al. Blood 2006;107(9):3455-3462.

Indikation: Exjade är indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring orsakad av frekventa blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat ≥ 7 ml/kg/månad) till patienter med betatalassemi major från 6 års ålder och äldre. Exjade är också indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring när deferoxaminbehandling är kontraindicerad eller otillräcklig hos följande patientgrupper: patienter med övriga former av anemier, patienter i åldern 2–5 år, patienter med betatalassemi major med ökad järninlagring orsakad av blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat ≥ 7 ml/kg/månad). Det rekommenderas att behandling sätts in efter transfusion av ungefär 20 enheter (omkring 100 ml/kg) erytrokoncentrat eller då det finns evidens från kliniska kontroller att kroniskt ökad järninlagring föreligger (t.ex. serumferritin > 1000 µg/l). Doseringen (uttryckt i mg/kg) skall beräknas och avrundas till närmaste hela tablettstorlek. Den rekommenderade initiala dygnsdosen av Exjade är 20 mg/kg kroppsvikt. Dosjusteringar kan göras i steg om 5 till 10 mg/kg och skall skräddarsys utifrån den enskilda patientens svar och behandlingsmål. Dispergerbar tablett 125, 250 och 500 mg. 84 tabletter i blister. Produkt-resumén uppdaterad 2011-12-19. R. F. ATC-kod: V03AC03. För fullständig information, förmån och priser v.g. se www.fass.se



Tiziano Barbui visade på hematokritvärdets roll för allvarliga komplikationer.

med ATRA plus idarubicin med en kombination av ATRA och arseniktrioxid, ATO. Undersökningen omfattade 162 patienter, mellan 18 och 70 år, med standardrisk-APL.

– Verkningsmekanismen för ATRA är främst att inducera differentiering och mognad hos leukemicellerna, medan ATO huvudsakligen inducerar apoptos, säger **Francesco Lo-Coco**, professor i hematologi, University Tor Vergata, Rom och ordförande för APL-kommittén, Italian GIMEMA Group. Denna kombination är betydligt mindre toxisk för patienterna än ATRA plus antracykliner.

– Resultaten visar att kombinationen ATRA plus ATO är lika bra eller till och med något bättre än standardbehandlingen med ATRA och idarubicin,

fortsätter Francesco Lo-Coco. Vid tvåårsuppföljningen var den totala överlevnaden i "ATRA plus ATO"-gruppen 98,7 procent jämfört med 91,1 procent för "ATRA plus idarubicin"-gruppen. Motsvarande siffror för den sjukdomsfria överlevnaden var 97 respektive 91,6 procent, och för den kumulativa återfallsfrekvensen (CIR) 1,6 respektive 4,3 procent.

– Biverkningar som neutropeni och trombocytopeni var signifikant vanligare i "ATRA plus idarubicin"-gruppen än bland "ATRA plus ATO"-patienterna. Vår studie visar alltså att vi kan uppnå minst lika bra resultat och reducera biverkningarna utan att använda antracykliner vid standardrisk-APL, säger Francesco Lo-Coco.

HEMATOKRIT VID PV BÖR VARA UNDER 45 PROCENT

• Enligt nuvarande rekommendationer bör hematokritnivåerna hos patienter med polycytemia vera (PV) vara mindre än 45 procent för att förebygga trombos- och hjärt- och kärlkomplikationer. Hittills har dock ingen randomiserad klinisk studie bekräftat fördelarna med så pass strikt hematokritkontroll. Obehandlade PV-patienter kan ha hematokritvärden upp mot 70 procent, och trots behandling med åderlåtning och vid behov hydroxyurea kan det vara svårt att pressa ned den under 45 procent.

I en randomiserad studie av 365 patienter med nydiagnostiserad PV fick halva gruppen intensiv behandling som höll deras hematokrit under 45 procent. Den andra hälften fick mindre aggressiv behandling som höll deras hematokrit mellan 45 och 50 procent. Medianuppföljningstiden var 31 månader.

– Allvarliga komplikationer som stroke, hjärtinfarkt, djup ventrombos och lungemboli var fyra gånger vanligare i den grupp som hade hematokritvärden mellan 45 och 50 procent än i gruppen med nivåer under 45 procent, säger **Tiziano Barbui**, professor i hematologi och vetenskaplig chef vid Research Foundation, Ospedali Riuniti di Bergamo, Italien.

Bland dem som fick mer aggressiv behandling drabbades endast 1,1 procent av patienterna av sådana komplikationer jämfört med 4,4 procent av dem som fick mindre intensiv behandling. Biverkningsprofilen var jämförbar mellan de båda grupperna.

– Vår studie visar att det är viktigt att följa rekommendationen att hålla hematokritnivåerna under 45 procent hos patienter med PV, sammanfattar Tiziano Barbui. Förhoppningsvis kan nya läkemedel mot PV bidra till att vi kan nå dessa lägre nivåer på ett mer effektivt och skonsamt sätt.

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT



Fragminförpackningarna får nytt utseende för att minska risken för förväxlingar



Uppdaterad info om bytet finns på: www.fragmin.se/forpackningar

Fragmin® (dalteparinnatrium). Rx. B01AB04. Ingår i läkemedelsförmånen. **Godkända indikationer:** 1. Behandling av akut djup ventrombos och lungemboli när trombolytisk behandling eller kirurgi inte är aktuell. 2. Cancerpatienter: Behandling och sekundärprevention av djup ventrombos och lungemboli. 3. Trombosprofylax vid kirurgi. 4. Profylax till patienter med kraftigt ökad risk för venös tromboembolism och som är tillfälligt immobiliserade p.g.a. akut sjukdomstillstånd som t.ex. hjärtinsufficiens, andningsinsufficiens, allvarlig infektion. 5. Instabil kranskärlssjukdom (instabil angina och icke Q-vågsinfarkt). 6. Trombosprofylax-antikoagulation vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys och hemofiltration. **Kontraindikationer:** Överkänslighet för Fragmin eller andra lågmolekylära hepariner och/eller heparin t.ex. tidigare konstaterad eller misstänkt immunologiskt medierad heparininducerad trombocytopeni (typ II). Akut gastroduodenalt ulcus och hjärnblödning eller annan aktiv blödning. Svår koagulationsrubbnings. Akut eller subakut septisk endokardit. Skador och operationer i centrala nervsystemet, öga och öra. Epidural anestesi eller punktion av spinalkanalen och samtidig behandling med höga doser dalteparin (såsom vid behandling av akut djup venös trombos, lungemboli och instabil kranskärlssjukdom). Epidural anestesi under förlösning är absolut kontraindicerat hos kvinnor som behandlas med antikoagulantia. Hos gravida kvinnor har halveringstider för dalteparin på 4-5 timmar uppmätts under den sista trimestern. Styrkor: 2500 IE/ml, 10000 IE/ml, 25000 IE/ml. **Förpackningar och priser:** se www.fass.se. För gällande priser på sjukhusartiklar på rekvisition, se regionala upphandlingsavtal. **Datum för senaste översyn av produktresumén 2012-11-16.** För mer information se www.fass.se. www.pfizer.se.

BOND – liten avdelning med stor omtanke

Det var Lucia den där torsdagskvällen förra året när Stella Grip, fyra år, efter en halvtimmes färd från Norrköping kom fram till Linköpings universitetssjukhus. Väl där fanns ett färdigt rum, ett förberett team och en behandling som kunde starta redan nästa dag.

– Vi sökte för att få penicillin och så sa de att det med 99,9 procents säkerhet var cancer. Sen gick allting väldigt fort, berättar Stellas pappa Andreas Grip.



Förmågan att arbeta i team på ett sätt som kombinerar det lilla sjukhusets närhet med det stora sjukhusets specialistkunskaper är vad personalen på BOND, Barnavdelningen för onkologi, neurokirurgi och diabetes, vid Linköpings universitetssjukhus lyfter fram som sin framgångsfaktor. Det här är en avdelning där man anstränger sig för att sätta barnets behov först.

– Det som är bra för patienten är praktiskt för oss, förklarar Hartmut Vogt, som snart är färdig barnonkolog och en av fyra ansvariga läkare på avdelningen.

En sådan praktisk sak var just det som mötte Stella och hennes mamma och pappa när de kom in till sjukhuset den där Luciakvällen de aldrig glömmar. Undersökning och behandling startade direkt i ett rum som ligger alldeles intill avdelningen där de togs emot. En till synes liten detalj som utformats för att skapa minsta möjliga stress för barnet samtidigt som det är praktiskt för sjukvårdsteamet som slipper lägga tid på transporter av barnen, sig själva och nödvändig utrustning.

Det var här Stella blev sövd för att slippa onödiga smärta vid den benmärgsundersökning och andra inledande undersökningar som behövde göras. Hon slapp preoperativ dusch, kunde ha sina egna kläder och slapp väntan före och efter be-

handling. I stället fick hon vara tillsammans med mamma och pappa och vakna i sitt eget rum på avdelningen när allt var färdigt.

”För att samordna sjukhusets olika insatser så att barnets bästa står i centrum har koordinatören en nyckelfunktion.”

TVÅ KOORDINATORER PÅ AVDELNINGEN

För att samordna sjukhusets olika insatser så att barnets bästa står i centrum har koordinatören en nyckelfunktion. Det är hon som svarar i telefonen på avdelningen och ser till att föräldrar får hjälp med att hitta rätt för att allt praktiskt ska gå ihop.

Madeleine Haag Andersson är barnsköterska och en av två koordinatörer som arbetar på avdelningen.

Välkommen
till
BOND





Stella och pappa Andreas Grip



Stella, pappa och clownerna
Sigrid (sittande) och Rosa.



– Vi har jobbat upp den här funktionen som är guld värd. Inte minst för alla barn som vårdas hemma. Förr var det den som hade tid som svarade i telefonen, då fick ju familjen dra hela sin historia igen och igen, berättar hon.

Något som också betyder förbättrad patientsäkerhet. De två koordinatörerna känner alla barn och all vårdpersonal. De är nyckelpersoner som gör att avdelningen har goda kontakter med sjukhusets övriga specialistavdelningar. För Stellas mamma och pappa är det en trygghet att veta vem de ska tala med de veckor och dagar som Stella inte är på sjukhus.

Anna Hjälm Dahl Trygg, vårdenhetschef, konstaterar att det krävs mycket mer än det rent medicinska för att behandlingen av barnen ska fungera.

– Det är ganska komplicerat att knyta ihop alla vårdleder. Det kräver att man har jobbat upp ett förtroende, påpekar hon.

Behandlingsrummets placering och koordinators roll, är delar i den organisation som gör att alla i teamet kan vara tillsammans på avdelningen och delta i vårdarbetet. Man känner varandra och sina patienter. Cirka trettio barn skrivs in som nyinsjuknade under ett år. En tredjedel av dem har diagnosen akut lymfatisk leukemi precis som Stella.

– Att vi jobbar så nära varandra gör att jag vet vad sköterskorna som vårdar patienten vet och kan, det gör att jag kan lita på deras bedömning. Och de vet att jag finns till hands om de behöver min hjälp, säger Hartmut Vogt.

Emma Nordh är specialistsjuksköterska på BOND. Hon framhåller vikten av att olika vårdkompetenser kompletterar varandra.

– Vi behöver aldrig vänta på att rätt doktor, som känner till det enskilda barnet, ska finnas på plats. Det är en stor styrka och gör att det går snabbt att lösa problem när de uppstår, säger hon.

”Behandlingsrummets placering och koordinators roll, är delar i den organisation som gör att alla i teamet kan vara tillsammans på avdelningen och delta i vårdarbetet.”

KOM SOM EN CHOCK

Klockan var halv tio på kvällen när Stella för första gången fick träffa läkare, sjuksköterska och barnsköterska som för första gången berättade om det vårdprogram som Stella ska följa de närmaste två och ett halvt åren.

– Det kom ju som en chock, säger Stellas mamma Christine Lindqvist.

Nu sitter hon på sängen intill Stellas breda sjukhussäng och hjälper till med en ny duk där Stella med stor noggrannhet syr trådar i olika färger till långa rader av prickar och

streck. Att pyssla är en favoritssysselsättning. Bredvid står droppställningen med slangar som tillför den vätska som är avslutningen på veckans cytostatikabehandling.

– Nu ska du vända duken igen, säger Christine och lutar sig fram över Stella som är på gott humör och ganska pigg.

Familjen väntar på besked om att få åka hem. Det ser bra ut men ännu krävs några ytterligare några provtagningar.

– De är snälla, säger Stella om personalen och ler så att gluggen mellan tänderna lyser fram.

Det händer att Stella vill tillbaka till sjukhuset när hon mår dåligt och då är de alltid välkomna. Nu känns det förhållandevis stabilt även om familjen tar en dag i taget. Det riktigt svåra var i höstas när Stella var sjuk men aldrig blev bra. Fiebern gick inte ner, hon hade ont i benen och fick blåmärken.

– Stella har alltid varit frisk, vi har sällan vabbat. Så vi var inte vana. Hade vi googlat hade vi kanske kunnat säga vad det var. Man tycker att de på sjukvårdsupplysningen kunde ha sagt något. De borde ju veta, säger Andreas.

Den personal som mötte Stella den där första kvällen har fått en särskild plats i hennes hjärta. Och så är det för de flesta barn som kommer till avdelningen. När teamet kring det enskilda barnet formas ingår alltid en patientansvarig sjuksköterska och en ansvarig barnsköterska. Båda med ett särskilt ansvar för omvårdnaden. Ofta blir det den barnsköterska eller sjuksköterska som råkar vara i tjänst vid det där första och viktiga mötet. Så är det också för Stella.

– Stella har många favoriter här men Jenny och Britten som vi träffade första kvällen är speciella, säger Christine.

HELVETSANSVAR HOS BARNONKOLOGEN

På avdelningen finns fyra barnonkologer. De håller i patienten från början till slut vilket innebär att de ansvarar för allt från diagnostik och kemobehandling till kontroller, uppföljning och eventuellt återfallsdiagnostik liksom behandling av återfall. Till sin hjälp har man kirurger, strålläkare och andra specialister men helhetsansvaret ligger alltid hos barnonkologen. Det gäller också för barn med solida tumörer och hjärntumörer.

När Hartmut Vogt ger besked om diagnos och behandling är alltid två eller tre representanter från teamet med. För det är när doktorn har gått hem som frågorna brukar komma.

– För det mesta är barnet med när vi lämnar besked. Också när vi lämnar svåra besked. Om mamma och pappa är ledsna så vet barnet att det är vi som har gjort dem ledsna. Det är viktigt, säger Hartmut.

Anna Hjälm Dahl Trygg betonar respekten för barnet. Också när behandlingen måste avbrytas och ställas om till palliativ vård. Även små barn vet och förstår hur det är fatt.

Emma, Madeleine, Hartmut och Anna är överens om att det är en fördel att vara en förhållandevis liten avdelning där läkare, sjuksköterskor och barnskötare arbetar nära varandra. Även om de emellan varven också önskar att de var lite större så att de kunde vara bättre på ovanliga diagnoser. Vissa ingrepp och behandlingar, som till exempel transplantationer, är centraliserade till riksnivå för att volymen och därmed patientsäkerheten ska öka. För mycket ovanliga diagnoser händer det att man söker erfarenhet och samarbete utanför landets gränser.

Madeleine Haag Andersson



Anna Hjälm Dahl Trygg



Emilia Andersson



Hartmut Voght



”Trots allt blir de flesta av cancerpatienterna på avdelningen friska.”



Men fördelarna överväger, att de är små skapar ett tryggt klimat där föräldrar och barn har lätt att fråga och kan vara säkra på att de alltid får raka besked. Vid de etiska ronderna är hela teamet på plats och alla har lika mycket att säga till om. Många frågor är svåra och saknar absoluta svar. När är det rätt att avbryta en behandling? Hur mycket smärta ska ett barn behöva klara av?

Sjuksköterskor och barnsköterskor har ofta ett närmare förhållande till barnen och kan ge sin bild av livskvalitet i förhållande till behandlingssvårigheter. Läkaren har kunskap om medicinska möjligheter som kan finnas kvar även när det kan se hopplöst ut. Oavsett hur svåra beskeden kan vara får barn och familj alltid veta vilken bedömning som görs.

– Vi gör ingenting på bekostnad av ärlighet. Det vi vet får ni veta. Det ska alla vara säkra på. Vi gör inga omskrivningar. Vi säger cancer, och döden är en möjlig utgång. Det finns ingen garanti, säger Emma Nordh.

TUFF BEHANDLING – GOD PROGNOIS

Men trots allt blir de flesta av cancerpatienterna på avdelningen friska. Prognosen för Stella är förhållandevis god. Det är en tuff behandling. Så här i början är den som mest sjukhusintensiv. Längre fram kommer Stella att vara mer hemma

och på dagis. Som koordinator är Madeleine Haag Andersson något av en spindel i nätet för att samordna Stellas hemsjukvård.

– Barn ska bara vara på sjukhus om de måste, säger hon.

En förutsättning är att alla runt omkring Stella är trygga och informerade. Till hjälp har familjen och Madeleine bland annat en konsultsköterska som kan informera på skola och dagis. Hit hör också kurator, psykolog, dietist, sjukgymnast, clown, lekterapi och syskonstödare. Det är mycket som ska samordnas. Precis i början är det lite bråttom eftersom man vill komma igång med behandlingen så snart som möjligt. Tandläkare är bland det första som står på programmet.

– Tandstatusen måste kollas eftersom slemhinnorna i munhålan påverkas och immunförsvaret blir nedsatt av behandlingen, berättar Emma.

För de barn som vill ha peruk behövs också ett besök hos frisören. Annars är mössa ett alternativ. Det hänger en hel rad av mössor på ett streck innanför avdelningens dörrar. De har skänkts hit av några lokala hemsömmerskor. Stella har valt sin egen, den ligger på kudden tillsammans med snuttefilten och väntar på att få åka hem. Snart är det dags, det är bara ytterligare några rader på duken som ska klaras av först.

ELISABET BLOMBERG
FOTO: SÖREN ANDERSSON







NATIONELL SAMORDNING FÖR
STRUKTURERAT INFÖRANDE
OCH UPPFÖLJNING AV
NYA CANCERLÄKEMEDEL
(Ännu bättre cancervård – Delrapport 9)

DISKUSSION OM INFÖRANDE AV NYA LÄKEMEDEL

Det saknas genuin ambition att säkerställa gemensamt agerande

SKL har presenterat en rapport om nationell samordning för införande av nya cancerläkemedel. Läkemedelsindustriföreningen, LIF, saknar i rapporten en genuin ambition hos landstingen att säkerställa ett gemensamt agerande. Det saknas beskrivningar av själva införandet, vilket bland annat omfattar utbildning och uppföljningsmodeller. De forskande läkemedelsföretagen skulle vilja ta ambitionen i rapporten för att tillsammans med statliga myndigheter och sjukvårdens intressenter utveckla en långsiktigt hållbar process, skriver här **Dag Larsson**, Bayer HealthCare och ordförande i LIF:s arbetsgrupp för ordnat införande och **Karolina Antonov**, policychef vid LIF, de forskande läkemedelsföretagen.

Den sedan länge pågående diskussionen om ordnat införande av nya läkemedel har aktualiserats av SKL:s rapport Nationell samordning för strukturerat införande och uppföljning av nya cancerläkemedel (Ännu bättre cancervård – Delrapport 9). Den process som presenteras i rapporten, och som är tänkt att på sikt utgöra modell för introduktion av alla nya läkemedel, är intressant utifrån flera perspektiv.

BEHOV AV ORDNAD INFÖRANDEPROCESS

Ingen behöver tvivla på läkemedelsföretagens intresse av en ordnad, effektiv och snabb införandeprocess som fokuserar på att utan dröjsmål implementera nya behandlingar så att de blir tillgängliga för de patienter som har behov av dem. Samtidigt ligger det i företagens intresse att de viktiga beslut som styr läkemedlens långsiktiga användning är väl underbyggda och fattas i en transparent process som inte duplicerar eller överprövar de statliga myndigheternas beslut.

Det har skett en gradvis förskjutning i svensk vård från att enskilda förskrivare väljer vilken behandling patienten ska ges till att valet i stället i allt högre grad blivit en adminis-

trativ funktion inom landstingen. Några få experter och administratörer har i dag ett oklart mandat att fatta avgörande beslut för patienterna, behandlande läkare och läkemedelsföretagen.

Man kan fundera över hur behovet av denna ytterligare byråkrati uppstått inom ett område där två statliga myndigheter redan fattar de formella besluten som ligger till grund för marknadsgodkännande och prissättning, och ytterligare två statliga myndigheter utarbetar riktlinjer för hur användningen ska ske. En möjlig förklaring är att behovet uppstått som en följd av sjukvårdens minskade engagemang i klinisk forskning och att byråkratin nu måste kompensera för att den tidigare naturliga kunskapsuppbyggnaden som forskningen innebar förlorats.

Horizon scanning – kartläggning av läkemedel som är under utveckling – och tidiga bedömningsrapporter behövdes inte när klinikerna själva deltog i den forskning som låg till grund för godkännandet. Då visste läkarna vilka läkemedel som var på väg och hade egen praktisk erfarenhet av att använda dem.

BAKOMLIGGANDE SYFTEN?

Den presenterade rapporten är en av insatserna i den svenska cancerstrategin 2010–2012. Den problembeskrivning som arbetsgruppen, under ledning av professor Jan Liliemark, presenterar är mångfacetterad; Sverige släpar efter, patienter får inte tillräckligt snabb tillgång till effektiva läkemedel, det finns ojämlikhet orsakad av olika upptag i olika delar av landet, det finns en oro för snabbt växande kostnader, landstingen önskar förhandla priserna och de tekniska förutsättningarna för utvärdering av nya läkemedel i klinisk praxis är bristfälliga.

Den lösning som presenteras är att Sveriges kommuner och landsting, SKL, etablerar en funktion som – parallellt med de statliga myndigheternas arbete – ska utvärdera, förhandla och ge rekommendationer för användningen av nya läkemedel, helst innan den godkännande myndigheten fattat sitt beslut. Den höga ambitionsnivån vore lovvärd om syftet var att snabbt implementera de statliga myndigheternas beslut.

Man kan dock ifrågasätta om syftet primärt är att säkerställa att svenska patienter får tillgång till nya behandlingar eller om det finns andra bakomliggande syften, såsom den hett eftertraktade möjligheten att förhandla om priserna även för förmånsläkemedel. En möjlighet för landstingen att prisförhandla är beroende av det fortsatta arbetet med Läkemedels- och apoteksutredningens delbetänkande och utfallet av de pågående domstolsprocesserna.

Den situation som uppkommit visar på ett tydligt sätt att eventuella förhandlingar avseende förmånsberättigade läkemedel är en fråga som är alltför komplex för att landstingen själva ska låtas besluta kring den.

RÄTTSOSÄKER PROCESS

Uppbyggnaden av en parallell infrastruktur pekar på en tydlig, och förvånande, misstro mot de statliga myndigheternas arbete. Syftet med den genomreglerade läkemedelsmarknaden är att patienter, sjukvård och samhället i stort ska kunna vara trygga med att Läkemedelsverket/EMA gör en grundlig genomgång av det tillgängliga vetenskapliga materialet och inför godkännandet väger effekt mot risk. Vidare syftar TLV:s beslut – baserade på en bedömning av kostnadseffektivitet – till att säkerställa att läkemedlet används för att nå största möjliga nytta.

Sjukvårdens fokus borde – utifrån den bas som myndighetsbesluten ger – i stället vara att implementera redan fattade beslut genom att identifiera de patienter som ska behandlas, säkerställa relevant uppföljning, genomföra eventuella organisatoriska förändringar och säkerställa att finansieringen finns där den behövs.

Hur den rättsosäkra process som nu presenteras skulle kunna vara att föredra framför att förbättra och påskynda de statliga myndigheternas arbete är svårt att se. Processen adresserar till viss del problemet med att introduktionen av nya läkemedel försenas av att vart och ett av landstingen gör sina egna analyser. Däremot saknas all beskrivning av på vilket sätt den nya processen ska motverka att enskilda landsting i slutändan ändå fattar sina egna beslut.

Det hade varit väldigt inspirerande om rapporten på ett tydligare sätt visat att landstingen nu samlat sig och kommer

att stå bakom de nationellt givna rekommendationerna. Tyvärr förefaller det inte vara så eftersom inte alla RCC-representanter i projektet (enligt bilaga 1) står bakom slutrapporten.

Varför anser landstingen att de självständigt behöver värdera läkemedel som de statliga myndigheterna redan hantarat? Enligt EU:s nya transparensdirektiv ska inte ens myndigheter som ansvarar för prissättning och subvention ompröva de väsentliga grunderna för beslutet om godkännande, till exempel kvalitet, säkerhet, effekt, bioekvivalens och biosimilaritet.

Om landstingen inte får det stöd de behöver från de statliga myndigheterna borde fokus ligga på att förbättra myndigheternas service till sjukvården. En utmaning för landstingen är att vi i Sverige valt att lagstifta om att den hälsoekonomiska utvärdering som ligger till grund för subventionsbeslut ska ta ett samhällsperspektiv, men det kan rimligen inte heller överprövas av landstingen. De utmaningar som samhällsperspektivet innebär för sjukvården borde i stället adresseras genom att utveckla transfereringssystemen mellan sjukvården och till exempel socialförsäkringen.

”Det är angeläget att de rekommendationer om införande som ges i den föreslagna modellen följs av en genuin ambition hos landstingen att implementera dem utan ytterligare trösklar.”

LÅNGT FRÅN EVIDENSBASERAD VÅRD

LIF anser att det nationella arbetet med ordnad introduktion av läkemedel bör fokusera på att vidareutveckla den befintliga hanteringen inom och mellan de statliga myndigheterna, i syfte att ge sjukvården och landstingen det stöd de behöver. Att bygga upp separata spår medför bara dubbelarbete, överprövning och rättsosäkerhet. Den forskande läkemedelsindustrin kan instämma i att det är ett problem att dagens myndighetsprocesser tar lång tid, men att gå så långt som till att säga att: *”En värdering vid rätt tidpunkt baserad på skrala data är emellertid bättre än en värdering som kommer för sent.”* är häpnadsväckande. Längre kan man knappast komma från vad vi lägger in i begreppet evidensbaserad vård.

För LIF är rollfördelningen tydlig mellan statlig myndighet och landsting. Det är Läkemedelsverket, TLV, Socialstyrelsen och SBU som fattar besluten om godkännande och subvention och som etablerar nationella riktlinjer som sjukvården ska basera sin verksamhet på.

SKL förefaller vara av uppfattningen att rollerna är de omvända: *”Det är viktigt att rekommendationerna från NLT/NLTc speglas i riktlinjernas prioriteringar så att det inte finns diskrepanser som ger upphov till oklarheter för mottagarna och ökar risken för omotiverade geografiska ojämlikheter i användningen av nya läkemedel.”*

Utifrån de forskande läkemedelsföretagens perspektiv är aktiviteterna kring ett ordnat införande och en strukturerad uppföljning av nya läkemedel av central betydelse för att den Nationella läkemedelsstrategins mål om attraktivitet för produkter och tjänster ska kunna uppnås. Men viktigare är att patienter i Sverige måste få snabbare tillgång till nya innovativa cancerläkemedel än vad som är fallet i dag. Det är därför tilltalande att SKL skriver att syftet med processen är att underlätta införandet av nya läkemedelsbehandlingar inom cancer vården. Frågan är dock om det även finns ett motsatt syfte.

Av bilaga 2 förefaller det kunna vara att få inflytande över EES-vården som landstingen i höst ska överta kostnadsansvaret för.

- "När det gäller nya cancerläkemedel förskrivna på recept synes det alltså som att ersättning endast utgår i det fall läkemedlet ingår i förmånen. Man kan alltså inte som patient åka utomlands för att få ersättning för läkemedel som TLV har sagt nej till. Å andra sidan torde det omvända också gälla; i de fall ett landsting bestämt att ett läkemedel inom förmånen inte ska användas av kostnadsskäl går det troligen inte att neka en patient ersättning för läkemedelskostnaden vid utlandsvård."

- "När det gäller kostnader för rekvisitionsläkemedel är situationen således inte helt tydlig. Normalt skall ersättning för sådana utgå om vården i övrigt motsvarar vad som skulle bekostas i Sverige. Om det finns en nationell rekommendation om att inte använda ett cancerläkemedel som inte anses kostnadseffektivt och denna rekommendation följs i hela landet, kan man möjligen hävda att behandlingen inte uppfyller det andra rekvisitet (Vården skulle ha bekostats av det allmänna om den utförts i Sverige). Om däremot rekommendationen endast följs i vissa regioner är det osannolikt att detta skulle hålla för en prövning."

Det finns skäl att närmare fundera över varför landstingen skulle vilja fokusera på att få kontroll över vilken vård svenska patienter ska kunna söka utomlands i stället för att säkerställa att den vård som erbjuds i Sverige är av sådan kvalitet att patienterna inte vill eller behöver söka vård i ett annat land.

SÄKERSTÄLLA GEMENSAMT AGERANDE

Man bör också fundera över TLV:s roll. Införandet av den föreslagna processen riskerar att påverka läkemedelsförmånsnämndens bedömningar eftersom processen även ska fånga upp de läkemedel som nekas subvention. Det kan även finnas situationer där de kunskapsunderlag som myndigheten utarbetar inom det så kallade Klinikläkemedelsprojektet skulle kunna utgöra underlag för en förmånsansökan.

Det är angeläget att de rekommendationer om införande som ges i den föreslagna modellen följs av en genuin ambition hos landstingen att implementera dem utan ytterligare trösklar. Det är en utmaning som rapporten inte berör. För att processen verkligen ska bli värdefull för svenska patienter måste landstingen säkerställa ett gemensamt agerande. Själva införandet omfattar alla de praktiska förutsättningar som krävs i form av till exempel utbildning och uppföljningsmodeller. Inom dessa båda delar finns det stor möjlighet för sjukvård och läkemedelsföretag att samarbeta på ett konstruktivt sätt till nytta för patienten.

En aktiv och sammanhållen uppföljning av ett nytt läkemedel i klinisk vardag är en förutsättning för att sjukvården – och i förlängningen patienterna – ska få tillgång till vederhäftig information om läkemedlets plats i behandlingsarsenalen. Sådan kontinuerlig kunskapsgenerering skulle gagna svensk sjukvård utöver det som rör enskilda läkemedel. Dessutom skulle det stärka Sveriges attraktionskraft som forskningsnation gentemot läkemedelsindustrin.

En avvaktande attityd där sjukvården helst ser att andra breddar erfarenheten innan man själv fattar sitt beslut blir ett slags moment 22 som inte är förenlig med en hög ambitionsnivå för svensk sjukvård. Självklart ska man skynda försiktigt för att undvika bakslag, men den forskande läkemedelsindustrin uppfattar att dagens avvägning mellan förbättrad behandling och minimerat risktagande har fel balans.

SNABBARE OCH SÄKRARE PROCESS

LIF vill framhålla att snabbheten i processen måste vägas mot kravet att rekommendationer är evidensbaserade och håller hög kvalitet. Hälso- och sjukvården bör inte införa processer som överlappar de statliga myndigheternas arbete utan i stället fokusera på uppdraget att implementera de beslut som myndigheterna fattat i syfte att säkerställa att berörda patienter får behandling. LIF ser tyvärr inte att den presenterade processen uppfyller dessa kriterier.

Vi från de forskande läkemedelsföretagen skulle vilja ta det bästa ur den ambition som i vissa delar finns i rapporten för att tillsammans med statliga myndigheter och sjukvårdens intressenter utveckla en snabbare, säkrare och mer transparent process som är mer hållbar över tid.

LIF vill aktivt medverka i arbetet med ordnat införande inom Nationella läkemedelsstrategin i syfte att svenska patienter ska ges möjlighet att ta del av de produkter och tjänster som industrin utvecklar. Något som skulle stärka det innovationsklimat som vi i Sverige är stolta över.

DAG LARSSON, BAYER HEALTHCARE OCH ORDFÖRANDE I LIF:S ARBETSGRUPP FÖR ORDNAT INFÖRANDE, DAG.LARSSON@BAYER.COM,



KAROLINA ANTONOV, POLICYCHEF VID LIF, DE FORSKANDE LÄKEMEDELSFÖRETAGEN KAROLINA.ANTONOV@LIF.SE



FOTOGRAF: GUNILLA LUNDSTRÖM

Cancerfondens forskningsnämnd

MOLEKYLÄRIMMUNOLOGEN **KLAS KÄRRE** TAR ÖVER

I april tar professor Klas Kärre över ordförandeskapet i Cancerfondens forskningsnämnd. Han är själv känd för sin banbrytande forskning kring NK-cellens roll i immunsystemet, en roll som kan användas i kampen mot cancer. Nu får han en viktig position i Cancersverige, en position han är mycket ödmjuk inför:

– Som ordförande har jag ett ansvar att lyfta upp vissa frågor som jag själv och andra ledamöter tycker är viktiga. Men det svåra blir att jämföra bedömningarna av projekt inom olika forskningsområden.

Den 1 april får Cancerfondens forskningsnämnd en ny ordförande. Bengt Westermark efterträds av **Klas Kärre**, professor i molekylär immunologi vid Karolinska Institutet.

Klas Kärre är en välkänd profil i forskarvärlden. Han är framför allt känd för upptäckten hur NK-celler (natural killer cells) identifierar sina målceller och dödar dem, ett fenomen han gav namnet "The missing self hypothesis". Forskningen har han bedrivit på Institutionen för tumörbiologi där han drivit en egen forskargrupp.

– Klas Kärre har en meritlista som är hur lång som helst, säger Cancerfondens generalsekreterare, Stefan Bergh. Han har som forskare även haft anslag från Cancerfonden, och han har också tidigare varit dess vetenskapliga sekreterare. Han är väl förtrogen med vår verksamhet och det arbete vi utför.

– Förutom arbetet med projektansökningar är Klas Kärre också lyhörd för andra delar av uppdraget, som påverkan och opinionsbildning. Att vara en kommunikatör för de frågor som vi driver och arbetar med.

Under kommande år följer Cancerfonden en strategisk plan, som handlar både om att höja insamlingen och att kunna stödja forskningen ännu mer och ännu bättre. Men den handlar också om att intensifiera arbetet inom påverkansområdet, kanske bli lite mer aktiva att nå ut med de frågor som

de vill driva. Det rör bland annat primärprevention, som kan få lite mer utrymme både i media och hos politiker, anser Stefan Bergh.

VIKTIG POSITION I CANCERSVERIGE

Klas Kärre är medveten om att han kommer att få en viktig position i Cancersverige, och han är entusiastisk inför uppdraget.

– Det är klart att jag tänkte igenom erbjudandet länge och noggrant. Det är ett stort uppdrag, som kräver mycket tid och engagemang, säger Klas Kärre.

Det var framförallt två faktorer fick honom att tacka ja. Det första var det Cancerfonden står för som organisation, dess position, och den respekt som både forskare och andra i samhället känner för dess arbete.

– Politiker lyssnar och tar till sig fondens budskap. Representanter för Cancerfonden bjuds också in i många utredningsarbeten, som En nationell cancerstrategi för framtiden för några år sedan.

Det andra var innehållet i själva arbetsuppgifterna i uppdraget.

– Det är mycket stimulerande. Det ger nya kontakter både inom och utom forskarsamhället, och jag kommer säkerligen att bredda och fördjupa mina kunskaper.

Klas Kärre föreläsande i Berzelius-salen Karolinska Institutet.





Klas Kärre utanför nya aulan, Karolinska Institutet.

KLAS KÄRRE

- Kommer från en akademikersläkt med en majoritet av humanister, Klas Kärre är en av de få naturvetarna.

- Född i Strasbourg 1954. Hans far hade uppdrag för Europarådet, och Klas Kärre tillbringade sin barndom och sina första skolår i Paris. Flyttade hem till Sverige när han var åtta år. Återvände till Paris 1985 för postdoc-arbete vid Pasteur-institutet.

- Familj: Gift med Anne Scharfstein, tre barn mellan 20 och 30 år.

- Bor i centrala Stockholm

- Fritidsintressen: Cyklar mycket, kan inte jogga längre eftersom ett knä protesterar. Promenerar med hustrun, går på bio, läser mycket. Litteraturen är en blandad kompot, senast avslutade böcker är "Thinking fast and slow" (Daniel Kahneman) och "Ett kort uppehåll från Auschwitz" (Göran Rosenberg) men måste erkänna att han inför semester och långhelger alltid först laddar med en rejäl bunt svenska deckare.

- Har haft flera akademiska ledningsuppdrag, bland annat som institutionschef och ledamot i Karolinska institutets fakultetsnämnd och styrelse.

- Ledamot i Nobelförsamlingen vid Karolinska institutet sedan 1996 och dess vice ordförande 2012, ordförande i Nobelkommittén för fysiologi eller medicin 2009–2011

- Han invaldes 2009 som ledamot av Kungliga vetenskapsakademien.

– Jag har ingen tydlig agenda, säger Klas Kärre. I det läge jag går in anser jag Cancerfonden vara en organisation som befinner sig i harmoni. Det gäller dels forskningsnämndens interna arbete med att hantera ansökningar, som alla mina forskarkolleger och även oberoende utvärderare har uttryckt den största respekt för. Det gäller också hur forskningskompetensen tas tillvara i Cancerfondens samhällsorienterade arbete.

– Som ordförande har jag naturligtvis i framtiden ett ansvar att lyfta upp vissa frågor som jag själv och andra ledamöter tycker är viktiga. Och det avser jag att göra. När jag vet lite mer om vilka ansökningar som får bifall, vilka som får avslag, och eventuellt också vilka ansökningar som aldrig kommer in kanske jag kan upptäcka att här finns något vi har missat, något som vi borde bevaka och eventuellt förändra.

All forskning förändras snabbt. Inom vissa områden blir den exempelvis alltmer storskalig, man får hantera massor av biologiskt material och information. Detta kan bland annat ställa krav på nya typer av infrastruktur och samarbeten, både nationellt och internationellt.

– I det sammanhanget skall det bli intressant att se om de nya regionala cancercentren kan sätta avtryck i forskningen.

Vad känner du inför valet mellan forskning som är avancerad och med doften av Nobelpris och fjäder i hatten för forskarna – gentemot lite mer vardagligt kliniska projekt som på kort sikt kan komma patienter till nytta?!

– Inga forskningsprojekt ska stödjas bara för att de är kul för forskarna! Samtidigt vill jag påpeka att nyfikenhetsdriven forskning baserad på originella uppslag kan ge stora och oväntade nyttoeffekter – det har bland annat Vetenskapsakademien givit ut en liten skrift om, som jag varmt vill rekommendera (se fotnot).

– Vi ska titta noga både på projekt som på lång sikt kan visa sig vara revolutionerande, och på projekt som snabbt kan föras in i kliniken och kanske bara ge marginell men viktig förbättring för patienterna genom att skruva lite på någon behandling eller omhändertagande i vården.

– Jag vill bidra till en optimal ansökningsgång så att vi får en bra diskussion och bedömning. Framför allt hitta bra mekanismer hur man jämkar samman olika synpunkter från forskningsnämndens nio prioriteringskommittéer. Det brukar vara förhållandevis enkelt att få konsensus bland experter inom ett forskningsområde om vad som är bra och inte så bra.

– Utmaningen är att integrera bedömningar av kvalitet mellan olika områden och därmed få en bra balans i det totala forskningsstödet.

VILL NÅ UT MED SITT UPPDRAG

– Detta ser jag fram mot, men också att vara kommunikatör. Att förklara forskningens villkor och forskningens resultat ska bli roligt. Jag vill nå ut till alla, onkologer, läkare, sköterskor, lärare, politiker, allmänhet, även ungdomar och barn.

– När det gäller primärprevention mot cancer, som Stefan Bergh vill lyfta fram, är det förstås viktigt att de rekommendationer som förs ut till allmänhet – och allmänläkare – är korrekta och vetenskapligt underbyggda, säger Klas Kärre.

Stora delar av befolkningen, speciellt den yngre, är bra på läst i dag. De hittar information på internet – på både gott och ont. Den icke kritiska surfaren får också ta del av en hel del "desinformation" som kan göra betydligt mer skada än nytta, anser Klas Kärre. Det gäller alltså att läkarna inte bara tittar på sina egna webbplatser utan håller koll på dem som är anpassade för patienter och allmänhet.

– Detta är en av mina utmaningar. Antalet nya cancerfall per år är i dag mer än 50 000, och denna siffra kommer tyvärr att öka under den närmaste tjugoårsperioden. Dessutom blir behandlingsmetoderna bättre och fler botas eller överlever längre efter behandling.

Utredningen En nationell cancerstrategi för framtiden uppskattar att det kommer att leva cirka 800 000 personer med en cancerdiagnos i Sverige år 2030. Det blir en utmaning för läkarna att möta varje patients informationsbehov på rätt nivå. Här måste man kunna ge råd och lotsa.

Klas Kärre har gått en fullständig utbildning till läkare, men sedan bara rudimentärt arbetat inom vården.

– Som ung student och nyutexaminerad tog jag en del läkarvikariat, men jag har aldrig gått vidare och gjort allmän-tjänstgöring, är alltså inte legitimerad läkare. Jag har faktiskt arbetat längre som sjukvårdsbiträde än som läkare.

– Min forskarutbildning började parallellt med läkarstudierna. Jag svarade på en annons och hamnade på Institutionen för tumörbiologi, som leddes av professor Georg Klein. Han arbetar fortfarande, 87 år gammal, på den storinstitution på Karolinska Institutet som jag själv tillhör. Han annonserade då, 1975, efter läkarstudenter som ville forska. Jag blev så småningom doktorand på den institutionen.

– Jag trivdes där redan första gången jag kom innanför dörrarna. Folk sprang med cellodlingar och provrör, man diskuterade överallt, i korridorer och trappor. Man hörde olika språk, det var en internationell och dynamisk miljö. Jag kände direkt – här vill jag vara!

– Georg Klein intervjuade mig några intensiva minuter, och sedan sade han: När kan du börja?!

Klas Kärre fick börja hos en av doktoranderna, som var immunolog med specialintresse för cancer. Han heter Rolf Kiessling, i dag professor i experimentell onkologi vid Karolinska Institutet och överläkare på Radiumhemmet.

– Rolf Kiessling hade då – tillsammans med Eva Klein, Georg Klein och Hans Wigzell – upptäckt NK-celler, natural killer cells. De var en gåta då, en ny typ av lymfocyter i immunförsvarsceller, som i provrörsförsök verkade mörda cancerceller. Kunde det vara så att man kunde använda dem för att få motståndskraft mot tumörer och deras spridning?

Rolf Kiessling fick kämpa mot ett immunologiskt etablissemang som inte riktigt trodde på hans teorier – man tyckte att man hade nog med celler i immunsystemet, det behövdes inte en till! Man betvivlade faktiskt NK-cellens existens, och framförallt att den kunde vara till någon nytta i cancersammanhang.

– Det blev en utmaning för oss att bidra till förståelsen för NK-cellen och att placera den på kartan. Sedan har jag kommit att syssla med den i hela mitt forskarliv, jag disputerade med Rolf Kiessling och Georg Klein som handledare, och lade i min avhandling fram en hypotes om hur jag trodde

NK-cellerna gör när de ska identifiera de celler som de ska mörda – till skillnad från de celler som de inte ska mörda. Hur de skiljer mellan det normala och det onormala.

När Klas Kärre var klar med sin läkarutbildning återvände han till forskningslabbet för att testa sin hypotes. Det visade sig att den var korrekt, men – som varje vetenskaplig hypotes – inte fullständig. Men den blev en bra plattform för fortsatt forskning, och i dag har man lärt sig en hel del ytterligare hur NK-cellerna fungerar.

"Klas Kärre är framför allt känd för upptäckten hur NK-celler (natural killer cells) identifierar sina målceller och dödar dem, ett fenomen han gav namnet 'The missing self hypothesis' "

"THE MISSING SELF HYPOTHESIS"

– När vi testade hypotesen i mitten av 1980-talet klarade vi en av mekanismerna för hur NK-celler identifierar sina målceller och dödar dem. Upptäckten går ut på att NK-cellerna hämmas av ett transplantationsantigen, MHC Klass I, på sina målceller. MHC Klass I skiljer sig mellan individer och utgör en slags identitetsflagga för det kroppsegna. När detta saknas hos målcellerna så dödar NK-cellerna dem.

Klas Kärre gav fenomenet namnet "The missing self hypothesis" (self = det kroppsegna). Inspirationen kom faktiskt från en tidningsartikel om "Hur man känner igen en främmande u-båt", ett aktuellt ämne i medierna i början av 80-talet. Tumörceller har ofta mindre av MHC klass I, infekterade celler likaså eftersom virus saboterar molekylerna eller deras transport ut till cellytan. Och främmande celler från en annan individ har visserligen de här molekylerna – men av fel sort eftersom MHC skiljer sig mellan individer.

I korthet går denna teori alltså ut på att NK-celler, till skillnad från T-celler, känner igen avsaknaden av kroppsegna strukturer ("self") snarare än förekomsten av kroppsfrämmande strukturer ("non-self") hos en målcell.

BYGGDE UPP EN EGEN GRUPP

Klas Kärre började bygga upp en egen forskargrupp, initialt med stöd av Georg Klein och Rolf Kiessling. Gruppen har fortsatt att utveckla kunskapen om NK-celler, men också bidragit med upptäckter om hur MHC klass I presenterar främmande ämnen för T-lymfocyter, en annan typ av mör-darcell i immunförsvaret

”Det blev en utmaning för oss att bidra till förståelsen för NK-cellen och att placera den på kartan. Sedan har jag kommit att syssla med den i hela mitt forskarliv.”

Kärregruppen är en enhet som funnits i många år i institutionens platta organisationsstruktur, med ett trettiotal andra forskargrupper som verkar direkt under prefekten. Gruppen är dynamisk, folk går in och ut. I dagsläget består den av ungefär tio personer – disputerade forskare, doktorander, och lite yngre studenter.

– Vi arbetar dels med nya grundläggande idéer om NK-celler och immunförsvaret, dels med att söka förbättra och utveckla nya immunterapier mot cancer. Just nu analyserar gruppen vad NK-cellerna gör när man använder dem för cancerbehandling. När man för över dem från en individ till en annan, hur de kan attackera tumörceller i den nya individen och huruvida de anpassar sig till miljön i den nya individen. Om den anpassningen innebär att de blir sämre på att mörda tumörceller. För de måste på något sätt anpassa sig till den nya miljön för att inte döda de normala cellerna.

– Detta gör vi i djurexperimentella modeller – och det har jag gjort hela tiden, med några få undantag. I sådana modeller kan man styra alla omständigheter väldigt precist och testa hypoteser specifikt, man kan ha allting lika i varje experiment. Med patienter är det mycket svårare, för varje patient är unik. Jag har försökt förstå principerna bakom hur de här cellerna fungerar genom små förändringar hela tiden i experimentella modeller. Sedan får man försöka översätta detta till klinik.

Detta är just vad två av Klas Kärres första doktorander arbetar med. De är numera professorer, på KI och Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge. Den ena är Hans-Gustaf Ljunggren och den Petter Höglund. De jobbar båda translationellt, bland annat med uppslag baserade på tidigare forskningsresultat. De vill försöka utnyttja NK-celler vid transplantation av stamceller eller benmärg mot leukemi, och även hjälpa de patienter som inte klarar en transplantation, och behandla dem med enbart mördarceller.

– Min grupp samverkar med kliniska grupper inom ett translationellt centrum för immunterapi som stöds av Karolinska institutet och Stockholms läns landsting, och som leds av Rolf Kiessling. Det är stimulerande att få vara med och

CANCERFONDENS FORSKNINGSNÄMND

• Under de 60 år som Cancerfonden funnits har drygt sju miljarder kronor gått till den svenska cancerforskningen. Pengarna går i huvudsak till forskningsprojekt men också till forskartjänster, stipendier och vårdutvecklingsprojekt för vårdpersonal.

• Cancerfondens forskningsnämnd består av 22 ledamöter, de flesta framstående forskare, som beslutar om tilldelningen av forskningsmedel.

• Alla projektansökningar ska bedömas inom en eller flera av Forskningsnämndens prioriteringskommittéer. Varje kommitté består av 7–9 ledamöter och är sammansatta så att de täcker in de olika ämnesområdena.

• Cancerfondens styrelse avsätter under år 2013 401 miljoner kronor till svensk cancerforskning, det är en ökning med nio miljoner sedan föregående år. De medel som avsätts under 2013 delas ut år 2014.

• Forskningsmedlen för 2013 fördelas som följer:

54 procent till grundforskning – forskning som har betydelse för cancers grundläggande mekanismer.

29 procent till translationell forskning.

7,9 procent till klinisk forskning – patientnära forskning.

3,4 procent till vårdforskning – forskning om bland annat prevention, vård och rehabilitering.

6,1 procent till epidemiologisk forskning – forskning kring sjukdomsorsaker och riskfaktorer.

följa om ens grundforskning leder till klinisk utveckling, och detta tillsammans med ens tidigare handledare och doktorander, avslutar Klas Kärre.

LÄS MER

Vetenskapsakademiens skrift Den oväntade nyttan:
http://www.kva.se/Documents/Vetenskap_samhallet/ovantade_nyttan_2012.pdf

En nationell cancerstrategi för framtiden:
<http://www.regeringen.se/sb/d/11223/a/120976>

SUSANNA HAUFFMAN, MEDICINJOURNALIST
FOTOGRAF: KARL GABOR



FORSKNINGSSTIPENDIUM 2013

Roche AB utlyser i samarbete med Svensk Förening för Hematologi ett årligt stipendium på 200.000 kronor. Stipendiet syftar till att stödja klinisk forskning inom hematologi med inriktning på lymfoproliferativa sjukdomar.

Vem kan söka?

Stipendiet är öppet att söka för forskningsinriktade yngre läkare, gärna tidigt i sin forskningskarriär, som önskar genomföra forskningsprojekt med tydlig klinisk profil. Sökanden skall vara odisputerad eller befinna sig inom 5 år efter disputation. Stipendiet kan inte användas till kongressresor. För kompletterande information se stadgarna på föreningens hemsida www.sfhem.se.

En komplett ansökan inklusive curriculum vitae och resursintyg från verksamhetschef skall mailas till jan.samuelsson@sodersjukhuset.se senast den 15 maj 2013. Ansökningsblankett kan hämtas på www.sfhem.se.

Stipendiekommittén består av

Docent Jan Samuelsson, Södersjukhuset

Docent Hans Hagberg, Akademiska Universitetssjukhuset

Doktor Thomas Relander, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Professor Birgitta Sander, Karolinska Universitetssjukhuset/Huddinge

Doktor Margareta Olsson-Birgersson och Lotta Humble, Roche AB, Stockholm.

Tillkännagivande

Utsedd kandidat kommer att meddelas skriftligen under juni månad. Ett formellt tillkännagivande, där stipendiaten förväntas medverka, sker i samband med föreningens Fortbildningsdagar i oktober. Har du frågor kring stipendiet är du välkommen att kontakta:

Margareta Olsson Birgersson, Medicinsk chef Roche AB, margareta.olsson_birgersson@roche.com

Produktchef Lotta Humble, lotta.humble@roche.com eller

SFH ordförande Jan Samuelsson, jan.samuelsson@sodersjukhuset.se.



Roche AB, Box 47327, 100 74 Stockholm, www.roche.se



Karolinska Hematology Seminar XI

29 - 30 augusti 2013

Hematologiskt Centrum vid Karolinska Universitetssjukhuset arrangerar, i samarbete med Roche AB, ett tvådagars vetenskapligt hematologiseminarium i internatform. Karolinska Hematology Seminar kommer som vanligt att innehålla State-of-the-art föreläsningar och ge tillfälle till många fördjupade diskussioner och utbyten av erfarenheter.

I år ägnas seminariet åt ämnen som AML, KLL, T-cellslymfom/ovanliga lymfom, biosimilarer inom hematologin, behandling av den äldre lymfom/leukemipatienten, svampinfektioner hos immunsupprimerad patient samt myelofibros.

Föreläsarna är internationellt ledande inom respektive område
Richard Schlenk, Claire Dearden, Hanneke C Kluin-Nelemans, Guillaume Cartron, David Linch, Olivier Lortholary samt Giovanni Barosi.

Tid och plats

29 – 30 augusti 2013 på Rånäs slott i Rimbo.

Kostnaden för att delta är 2200 kr, varav 800 kr avser seminarieavgift och 1400 kr avser 50% av kost och logi. **Sista anmälningssdag är 21 maj.**

Anmälningssblanketter och detaljerat program skickas till huvudmannen, vars skriftliga godkännande krävs för deltagande.

Magnus Björkholm
magnus.bjorkholm@karolinska.se

Lotta Humble
lotta.humble@roche.com

Läs OiS hur du vill!

Du har nu möjlighet att även få Onkologi i Sverige digitalt anpassad för läsplatta.

Mejla oss på **redaktionen@pharma-industry.se**

Detta gäller endast dig som arbetar inom vården, som forskare eller inom läkemedelsindustrin.

Ange OiS i ämnesraden och ditt namn, titel och klinik så lägger vi in dig (i systemet).



Onkologi i Sverige

Pharma Industry Publishing AB

Tyra Lundgrens väg 6

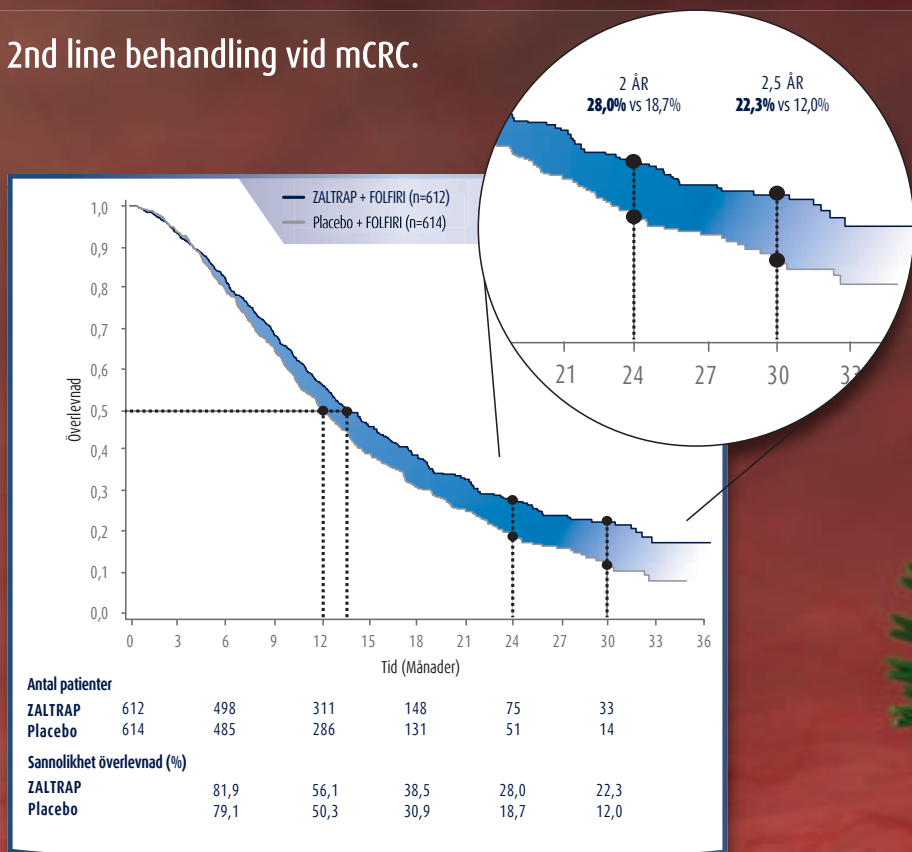
134 40 Gustavsberg

redaktionen@pharma-industry.se

NYHET!

ZALTRAP® plus FOLFIRI - signifikant förlängd OS¹

2nd line behandling vid mCRC.



Multinationell, dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad.

För mer information om ZALTRAP, besök vår monter på Onkologidagarna.

Referens: 1. Van Cutsem, E Taberno, Lakomy R et al. JCO 1 oktober, 2012 vol. 30 no. 28;3499-3506

ZALTRAP® (aflibercept), Rx, EF, L01XX44, angiogeneshämmare som ges intravenöst (iv). **Indikation:** ZALTRAP i kombination med irinotekan/5-fluorouracil/folinsyra (FOLFIRI) kemoterapi är indicerat för vuxna patienter med metastatisk kolorektal cancer (mCRC) som är resistent mot eller har progredierat efter oxaliplatininnehållande behandling. **Dosering:** 4 mg/kg kroppsvikt administreras som iv infusion under 1 timme följt av FOLFIRI. Detta ses som en behandlingscykel. **Styrkor och förpackningar:** 4 ml eller 8 ml ZALTRAP koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml. För varnings- och försiktighetsföreskrifter samt ytterligare information se www.fass.se. **Datum för senaste översyn av SPC:** 2013-02-01.

SANOFI ONCOLOGY

sanofi-aventis AB, Box 14142, 167 14 Bromma, Tel 08-634 50 00, www.sanofi.se

Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi.com

NYHET
ZALTRAP®
aflibercept