

Onkologi i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård



STEGVIST GODKÄNNANDE
– en samverkansmodell för
utveckling och introduktion
av nya läkemedel

LABORATORIET I FOKUS
Klinisk molekylär patologi
– en viktig partner i framtidens
cancersjukvård

POSITIVA RESULTAT
I SOFT-STUDIEN

**Får man ljuga
för patienten?**



**Vi tillmötesgår patienters behov
genom forskning.**

**För att tillhandahålla
livsavgörande läkemedel.**



Förändring öppnar för nya kontakter

Vi har sedan start haft som ambition att tidningen skall nå alla som är involverade i cancervården i landet. Det gäller fortfarande. Samtidigt vill vi av miljö- och kostnadsskäl inte distribuera tidningar till er som inte är intresserade. En läsarkategori där vi är medvetna om att vi skjuter över målet är röntgenläkare. Ett stort antal av er jobbar inte alls med tumörsjukdomar. Vårt problem är att det inte går att välja ut enbart er som gör det. Vi har hittills skickat tidningen till alla radiologer. Från och med nästa utgåva gör vi inte det.

Men, du som är röntgenläkare och fortfarande vill ha tidningen kommer självklart att få den. Du måste då mejla oss, så vi kan notera det i adressdatabasen. Numera kan du även få tidningen som en blädderbar version direkt i din dator eller läsplatta.

Mejla till: ois@pharma-industry.se så ser vi till att den kommer på det sätt du önskar framöver.

Åker du på kongress vill vi gärna ha kontakt

Ni är säkert medvetna om att det sedan den första januari i år inte är möjligt för läkemedelsföretagen att stå för några kostnader såsom deltagaravgifter, kost och logi i samband med medicinska kongresser. Detta skall från och med i år bekostas helt av huvudmannen. Vi tror det kommer att innebära att färre läkare får möjlighet att åka och vill därför gärna ha kontakt med er som åker. Anledningen till detta är att vi även framöver vill publicera referat från både internationella och nationella kongresser eller möten. Vi vet att det uppskattas att få ta del av det senaste och viktigaste som presenteras, särskilt om man själv inte kan vara på plats. Så hör gärna av dig!

I detta nummer hittar ni bland annat en artikel om tillfällig avstängning av äggstockarna vid bröstcancer och en intervju med Eva Tiensuu Janson om utvecklingen inom NET-området. Vi har också besökt Klinisk molekylär patologi på Sahlgrenska där man kommit igång med den nya tekniken "Next Generation Sequencing" vilket tar den genetiska mutationsanalysen ett stort steg framåt. Ni kan även läsa om en samverkansmodell för stegvist godkännande av nya läkemedel och lite till.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
chefredaktör

redaktionsråd



Sören Lehmann
Professor
Överläkare i hematologi
Akademiska sjukhuset
Uppsala



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



Michael Bergqvist
Adjungerad Professor
Överläkare vid
sektionen för onkologi
Gävle lasarett



Elisabet Lidbrink
Överläkare
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset

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

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



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 9200 exemplar

Nytt läkemedel för tidigare behandlade patienter med KLL eller FL

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

Ingår nu
i läkemedels-
förmånen

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

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

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

▼ **Zydelig®** (idelalisib), Rx, F, 100/150 mg filmdragerade tabletter. Cytostatiska/cytotoxiska medel (L01XX47). **Indikationer:** Zydelig är i kombination med rituximab avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst en tidigare behandling eller som första linjens behandling vid förekomst av 17p-deletion eller TP53-mutation hos patienter som inte är lämpliga för kemoimmunterapi. Zydelig är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med follikulärt lymfom (FL) som är refraktärt mot två tidigare behandlingslinjer. **Varningar och försiktighet:** ALAT, ASAT och totalt bilirubin måste kontrolleras hos alla patienter varannan vecka under de första 3 behandlingsmånaderna och därefter på klinisk indikation. Om förhöjningar av ALAT och/eller ASAT av grad 2 eller högre observeras, måste patienten kontrolleras varje vecka till dess att värdena återgår till grad 1 eller lägre. Fall av allvarlig läkemedelsrelaterad kolit förekom relativt sent (månader) efter behandlingsstart, ibland med snabb försämring, men avklingade inom några veckor vid doseringsavbrott och insättande av symtomatisk behandling (t.ex. antiinflammatoriska läkemedel såsom enteroberedningar av budesonid). Patienter med allvarliga lunghändelser som inte svarar på konventionell antimikrobiell behandling ska bedömas avseende läkemedelsinducerad pneumonit. Vid misstanke om pneumonit bör behandling med idelalisib avbrytas och patienten behandlas i enlighet därmed. Behandlingen måste sättas ut vid måttlig eller allvarlig symtomatisk pneumonit. Samtidig administrering av Zydelig och måttliga eller starka CYP3A-inducerare bör undvikas. Samtidig behandling med CYP3A-substrat med allvarliga och/eller livshotande biverkningar bör undvikas och alternativa läkemedel som är mindre känsliga för CYP3A4-hämning om möjligt användas. Ökad övervakning av biverkningar rekommenderas hos patienter med nedsatt leverfunktion. Försiktighet ska iakttas vid administrering av Zydelig till patienter med aktiv hepatit. Behandling med Zydelig måste sättas ut vid hudutslag av grad 3 eller 4. Fertila kvinnor måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med idelalisib och under 1 månad efter avslutad behandling. Zydelig 100 mg innehåller azofärgämnet para-orange (E110), som kan orsaka allergiska reaktioner. **Graviditet och amning:** Zydelig rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Amning ska avbrytas under behandling med Zydelig. **Ytterligare information:** Vid förskrivning och för aktuell information om förpackningar se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 09-2014. Zydelig ingår i Läkemedelsförmånen (generell subvention) sedan 25-02-2015. AUP: 34 997 kr (se www.tlv.se).

▼ Detta läkemedel är för närvarande föremål för utökad övervakning.

Referenser:

1. ZYDELIG® SmPC, 09/2014.
2. Furman RR, et al. N Engl J Med. 2014;370(11):997-1007.
3. Gopal AK, et al. N Engl J Med. 2014;370(11):1008-1018.
4. Furman DA, et al. N Engl J Med. 2014; 370(11):1061-1062.

Zydelig®
(idelalisib)



Gilead Sciences Nordic Office | Hemvärnsgatan 9, 171 54 Solna | Tel: 08 505 71 800 | Fax: 08 505 71 801



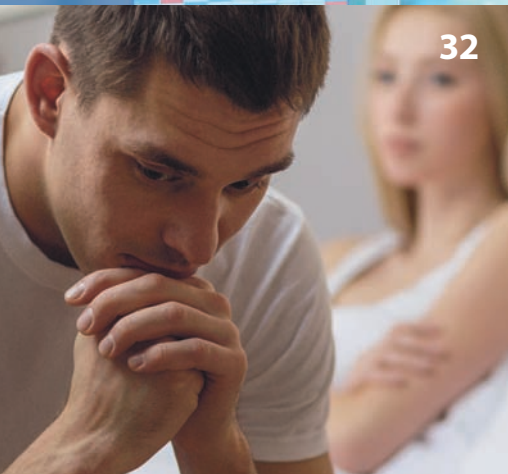
42



38



20



32



56



14

Kolorektalcancer

Viktigt med multidisciplinära teamkonferenser 14
Fredrik Brännström

NET

Starkt nordiskt samarbete driver den globala utvecklingen inom NET-området 20
Helene Wallskär

Etik

Får man ljuga för patienter? 26
Åke Andrén-Sandberg

Barncancer

Cancervården behöver utveckla stöd i frågor kring sexualitet och intimitet 32
Lena Wettergren

Hematologi

Från schizofreni till leukemi 38
Christina M Hultman och Johan Lindberg

Laboratoriet i fokus

Klinisk molekylär patologi – en viktig partner i framtidens cancersjukvård 42
Susanne Westergren

Stegvist godkännande

Stegvist godkännande – en samverkansmodell för utveckling och introduktion av nya läkemedel 48
Bror Jonzon

Nätverkssjukvård

Smarta digitala lösningar i framtidens nätverkssjukvård 56
Mats Olsson

Bröstcancer

Positiva resultat i SOFT-studien 60
Per Karlsson

Redaktörens rader

3

Notiser

8

Utbildning

Terapiinriktad utbildning: Malignt melanom 65
Terapiinriktad utbildning: Tumörassocierad skelettsjukdom 66

Hon är fortfarande här.

Bromsa tumören i tid. Starta behandlingen med Avastin¹⁻⁶.

**Referenser:**

1. Behandling med Avastin har visat sig effektiv vid fem indikationer (för mer information, se fass.se); 2. Sandler A. et al. J Thorac Oncol. 2010;5:1416-1423; 3. Hurwitz H. et al. N Engl J Med. 2004;350:2335-2342; 4. Burger, et al. N Engl J Med 2011;365:2473-83; 5. Miller K. et al. N Engl J Med 2007;357:2666-76; 6. Escudier B. et al. Lancet 2007;370:2103-11

Avastin® (bevacizumab)

Indikationer: Som första linjens behandling av patienter med metastaserad: Kolorektalcancer – Avastin i kombination med fluoropyrimidin-baserad kemoterapi. Bröstcancer – Avastin i kombination med paklitaxel eller capecitabin. Njurcellscancer – Avastin i kombination med interferon alfa-2a. Lungecancer – Avastin i tillägg till platinabaserad kemo-terapi, undantaget histologi som domineras av skivepitelcancer. Ovarialcancer – Avastin i kombination med karboplatin och paklitaxel är indicerat vid front line-behandling av ovarialcancer. Avastin i kombination med karboplatin och gemcitabin är indicerat vid första återfall av platinumkänslig ovarialcancer. Avastin i kombination med paklitaxel, topotekan eller pegylerat liposomalt doxorubicin är indicerat vid platinumresistent ovarialcancer. **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, sår läkning, hypertension, proteinuri, tromboemboli, neutropeni, hjärtinsufficiens, blödning. **Kontraindikationer:** Graviditet. **För mer information:** www.fass.se, Roche AB, www.roche.se, tel 08-726 12 00. Produktresumé uppdaterad 17 november 2014. (L01XC07, Rx, EF). SE.AVA.1406.02



AVASTIN®
bevacizumab

Blodcancerläkemedlet Zydelig i Läkemedelsförmånen

TLV har valt att ge Zydelig en generell subvention inom hela sitt indikationsområde. Det betyder att Zydelig i kombination med Rituximab är subventionerat för vuxna patienter med KLL som har fått minst en tidigare behandling. Eller som första linjens behandling vid förekomst av 17p-deletion eller TP53-mutation hos patienter som inte är lämpliga för kemoterapi samt som monoterapi för behandling av vuxna patienter med FL som är refraktärt mot två tidigare behandlingslinjer. Sjukdomens svårighetsgrad bedöms av TLV vara hög på gruppnivå för patienter med KLL och Follikulärt lymfom.

Källa: Gilead



Vectibix får positivt utlåtande vid kolorektalcancer

CHMP har givit ett positivt utlåtande för Vectibix (panitumumab) som första linjens behandling tillsammans med FOLFIRI kemoterapi för patienter med wild-type RAS avancerad kolorektalcancer.

Källa: Amgen

Zykadia får positivt utlåtande vid avancerad icke småcellig lungcancer

CHMP har givit ett positivt utlåtande för Zykadia (ceritinib) vid behandling av ALK+ NSCLC som tidigare behandlats med Crizotinib. ALK+ NSCLC tumörtillväxt orsakas av en translokation av ALK-genen vilken svarar för cancer hos 2-7% av patienterna med NSCLC. Källa: Novartis

Revlimid godkänt för patienter med nydiagnostiserad myelom

Myelom är en ovanlig och obotlig cancerform som varje år drabbar cirka 600 svenskar. Behandling av sjukdomen syftar till att hålla sjukdomen under kontroll och undvika progression. Revlimid är sedan 2007 godkänt för andra linjens behandling av myelom. Med EU-kommissionens nya godkännande kan Revlimid användas för oral behandling av vuxna patienter som tidigare inte behandlats för sin myelom och som inte är lämpade för autolog stamcellstransplantation.

– Revlimid är ett mycket effektivt läkemedel och det är glädjande att det får en ökad indikation. Dessutom är Revlimid en peroral behandling, som gör det enklare för patienten. Att vi nu kan behandla med Revlimid redan när patienten får sin diagnos innebär att vi kan bromsa sjukdomsutvecklingen och fördröja tiden till återfall, något som är av stor vikt för en framgångsrik behandling, säger Hareth Nahi, MD, PhD och associerad professor vid Karolinska Universitetssjukhuset.

Regionala cancercentrum i samverkan har nyligen beslutat att myelom är en av tretton diagnoser där man under 2015 kommer införa standardiserade vårdförlopp.

Källa: Celgene

PSA-testning identifierar grupp av män med ökad risk för metastaserad prostatacancer

Det visar en artikel som publicerats i tidskriften European Urology. I studien undersöktes halten av fyra kallikreinmarkörer däribland PSA i frysta blodprover från 5500 män. Halterna relaterades till risken för metastaserad prostatacancer upp till tjugo år efter provtagningen. Män med måttligt förhöjda halter av PSA hade en kraftigt ökad risk. 74% av alla fall med metastaser fanns bland de 60-åriga män som hade en blygsam PSA-förhöjning (över 2 ng/ml) upp till tjugo år före diagnos. Bland dessa män med måttligt förhöjda PSAnivåer förbättrade kallikreinpanelen ytterligare riskgruppningen. Bland 60-åriga män med låga halter av PSA (mindre än 1 ng/ml) var risken för metastaserad prostatacancer ytterst låg (0.6%). Analyser av prover från män som var 50 år vid provtagningen gav liknande resultat som för de 60-åriga männen, medan undersökningen av prover från 40-åriga män inte gav stöd för PSA-testning i den åldersgruppen.

– Kombinationen av frysta blodprover från Northern Sweden Biobank, data från Nationella prostatacancerregistret (NPCR), ett rikstäckande kvalitetsregister och journalgenomgång av forskningsskoterskor vid urologi, NUS, utgör en fenomenal kombination av forskningsresurser, säger Pär Stattin, professor i urologi vid Norrlands universitetssjukhus och Umeå universitet.

Källa: Umeå universitet

Magkänsla: Novartis inom NET

Den första
och enda godkända
somatostatinanalogen
med tumörkontroll.¹



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



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

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

Afinitor (everolimus). **Beredning:** Tablett 2,5 mg, 5 mg och 10 mg. **Aktiv substans:** Everolimus. R F ATC kod: L01XE10. **Indikationer:** Hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer. Afinitor är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv och HER2/neu-negativ avancerad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor utan symtomatisk visceral sjukdom i kombination med exemestan i samband med recidiv eller sjukdomsprogress efter tidigare behandling med en icke-steroid aromatshämmare. *Neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas.* Afinitor är indicerat för behandling av inoperabel eller metastaserande, väl eller måttligt differentierade, neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas hos vuxna med progredierad sjukdom. *Njurcellscancer.* Afinitor är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer, där sjukdomen har progredierat under eller efter behandling med VEGF-hämmare. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot rapamycinderivat. **Graviditet:** Everolimus rekommenderas inte under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel. **Varningar och försiktighet:** Afinitor har immunosuppressiva egenskaper. Dosjustering bör ske vid nedsatt leverfunktion. För ytterligare information se www.fass.se. Afinitor ska ej ges vid samtidig behandling med levande vaccin. Hos patienter med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör Afinitor undvikas. Försiktighet bör iaktas före och efter kirurgiskt ingrepp pga. försämrad sårhäkning. Njurfunktionen bör kontrolleras, särskilt hos patienter med andra riskfaktorer. För fullständig produktinformation och aktuellt pris se www.fass.se. Senaste översyn av produktresumé 2014-12-16.

Snabbare diagnos vid lungcancer målet med studie på Akademiska

Lungcancer är fortfarande en tumörform med hög dödlighet. Men de senaste 10-15 åren har framsteg gjorts med cellgiftsbehandlingar, mer skräddarsydd kirurgi och ett antal nya biologiska läkemedel som ökat överlevnaden. En ny studie startar på Akademiska i vår med målet att snabbt kunna identifiera vilka patienter som har störst nytta av de nya, målinriktade behandlingarna.

– I nuläget måste vi utgå från ett vävnadsprov från själva tumören, vilket kräver besvärlig provtagning och ibland även operation. Ett syfte med studien är att via ett enkelt blodprov snabbare hitta mutationer i blodet och därmed kunna erbjuda de nya, effektivare läkemedlen, så kallade EGFR- och ALK-inhibitorer, till rätt patienter. Tidig upptäckt är viktigt både för att snabbt välja rätt åtgärd/behandling, men också för att undvika att tumören sprider sig, säger Elisabeth Ståhle, professor och överläkare i thoraxkirurgi, som leder studien.

Lungcancer är den femte vanligaste cancerformen i Sverige. Av cirka 3700 personer som insjuknar varje år avlider 2500 av sjukdomen. Endast 15 procent av patienterna som upptäcks tidigt, innan tumören spridit sig utanför lungan, kan erbjudas operation och chans till bot.

Bland de lungcancerpatienter som inte kan opereras är femårsöverlevnaden under fem procent. På senare år har det utkristalliserats en grupp patienter med tumörer i avancerade skeden som svarar på de nya, målinriktade läkemedlen och har bättre överlevnad än övriga.

– I dag får mellan fem och tio procent av lungcancerpatienterna någon form av nyare, målinriktad, biologisk behandling. Andelen skulle kunna öka med en enklare och snabbare identifiering av rätt patienter, framhåller Elisabeth Ståhle.

Forskningsstudien sker i samarbete mellan forskare vid de thoraxkirurgiska och onkologiska klinikerna på Akademiska sjukhuset och SciLifeLab vid BMC, Uppsala universitet. Forskarna utgår från redan insamlade vävnadsprover och blodprover från patienter som opererats för lungcancer vid thoraxkliniken på Akademiska.

Förutom snabbare diagnos vill man också hitta sätt att effektivare diagnostisera resistensutveckling mot de nya biologiska läkemedlen. Ett annat mål är att identifiera fler liknande mekanismer som kan fungera som mål för andra mer målinriktade behandlingar vid lungcancer. I takt med en snabb molekylärbiologisk utveckling parallellt med en aktiv läkemedelsutveckling förväntas antalet målinriktade preparat mångdubblas inom en snar framtid.

Källa: Akademiska sjukhuset



Mer information för kvinnor med täta bröst

Vanlig mammografi har en 60-80 procentig träffsäkerhet för upptäckt av bröstcancer. Faktorer som tumörens läge och mängden bröstkörtlar, så kallat täta bröst, kan försvåra upptäckten. Patientföreträdare anser att särskild information bör ges till kvinnor med täta bröst och de bör erbjudas kompletterande undersökningar i framtiden.

Bröstcancer är den vanligaste cancerformen bland kvinnor. Varje dag får ett 20-tal kvinnor diagnosen, nästan en varje timme. Hälften av fallen upptäcks via mammografi som erbjuds alla kvinnor i åldrarna 40 till 74 år. Enligt en svensk studie kan dödligheten sänkas med 45 procent för de som deltar i mammografi. Men ett negativt besked från mammografin är alltså inte hundra procentigt tillförlitligt och gruppen kvinnor med täta bröst bör dels informeras om att de har täta bröst, men även uppmanas att hålla särskild koll, menar Elisabeth Bergsten Nordström, Bröstcancerförningarnas ordförande.

– Du behöver ha vetskap om hur dina bröst är beskaffade för att vara extra uppmärksam på eventuella förändringar och regelbundet undersöka bröstet själv en gång i månaden. Du behöver också veta hur du ska agera och vad du ska efterfråga om och när du upptäcker en avvikelse.

Mammografi räddar liv och en tidig upptäckt är avgörande för prognos och behandling.

– Även om dagens mammografi inte kan ge en hundra procentig träffsäkerhet är det av största vikt att fortsätta delta i mammografiscreeningen, uppmanar Elisabeth Bergsten Nordström. Utöver mammografin vill vi att alla kvinnor har sin egen "Klämdag" när de efter menstruation undersöker bröstet exempelvis i duschen. Om man då känner eller ser en förändring bör man snarast kontakta en bröstenhets för vidare information.

Just nu pågår två stora studier på alternativa undersökningsmetoder, så kallad tomosyntes, där bröstet röntgas "i skivor". Preliminära resultat visar att man med tomosyntes upptäckte 40% fler cancerfall än med vanlig mammografi. Ultraljudsundersökning gav endast 0,4% fler upptäckter.

– Tomosyntes är en tänkbar utveckling av nuvarande mammografi. Själva undersökningen tar bara en minut längre tid. Det tar däremot nästan dubbelt så lång tid att analysera resultaten. Ultraljud är en bra kompletterande undersökningsmetod i de fall där man ser något misstänkt på vanliga mammografin och behöver titta närmare på vad det kan vara. Däremot är det inte realistiskt att erbjuda ultraljud som alternativ till den metod vi har idag, säger Karin Leifland, verksamhetschef på Södersjukhuset.

Källa: BRO – Bröstcancerförningarnas Riksorganisation

Hennes cancer är
under kontroll.

Låt inte en blodpropp
komma i vägen för
tillfrisknandet.

Venös tromboembolism (VTE) utgör en av
de vanligaste dödsorsakerna hos patienter
med cancer.¹

Risken för återkommande VTE är tre
gångar högre vid cancersjukdom.²

Risken för VTE ökar signifikant när
patienter med cancer blir immobiliserade.³

Fragmin (dalteparin) var det första
låg molekylära heparinet med indikation
för behandling och sekundärprevention av
VTE hos patienter med cancer.⁴



Fragmin
dalteparin sodium

Referenser: 1. Khorana AA. Thromb Res. 2010;125(6):490–493. 2. Kakkar AK et al. The Oncologist 2003;8:381–88 3. Lyman GH et al. J Clin Oncol. 2013;49:1118–1134. 4. www.fass.se

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. hjärtsufficiens, 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 koagulationsrubbing. 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 2013-10-22.** För mer information se www.fass.se. www.pfizer.se. FRA20131203PSE01

Vasaloppsåkare drabbas mer sällan av cancer visar ny studie

Personer som åker Vasaloppet löper en 30 procent lägre risk än andra att drabbas av vanliga cancersjukdomar som är kopplade till hälsa och livsstil. Det visar en ny studie från forskare vid Uppsala universitet i samarbete med kollegor i Mora och Falun som publiceras i European Journal of Cancer. Dock visar studien också att risken för hudcancer är högre hos Vasaloppsåkare.

Den nya studien har genomförts av forskare som är verksamma vid Uppsala Clinical Research Center (UCR) och Regionalt cancercentrum Uppsala Örebro (RCC). Studien bygger på nära 200 000 deltagare i Vasaloppet. De har jämförts med vanliga svenskar med samma kön, ålder och bostadsort. Forskarna har jämfört hur många som får cancer under en 20-årsperiod.

Resultaten visar att personer som åker Vasaloppet tränar mer och har en mer hälsosam livsstil. De löper en 30 procent lägre risk att få någon av de vanligaste cancerformerna som har med hälsa och livsstil att göra. Däremot minskar all sorts cancer endast med 6 procent, en minskning trots att risken för hudcancer ökar med 40 procent.

– Studien indikerar att en allmän rekommendation till befolkningen att vara mer fysiskt aktiv och leva hälsosamt inte skulle leda till en betydande minskning av den totala bördan av cancer i samhället eftersom cancer kan orsakas av många olika faktorer. Men många människor skulle kunna minska risken för att insjukna i några av de vanligaste cancerformerna genom en sådan livsstil, säger Ulf Hållmarker, överläkare Mora lasarett och doktorand vid institutionen för medicinska vetenskaper vid Uppsala universitet och studiens huvudförfattare.

Ju snabbare skidåkarna var desto lägre var risken för cancer.

– Den ökade risken för hudcancer kan förklaras av en ökad exponering för sol som kan vara förenat med en aktiv hälsosam livsstil.

De cancertyper som i studien kopplas till livsstil och som Vasaloppsåkare mer sällan drabbas av är tjocktarmscancer, njurcancer, livmodercancer, cancer i gallblåsa, bukspottkörtel och matstruben. Därtill de som är kopplade till rökning: lungcancer, cancer i öron-näsa-halsområdet, matstruben och urinblåsan.

Forskargruppen har haft tillgång till flera register. Ett intressant material med 200 000 Vasaloppsåkare, motionärer och tävlande, cancerregistret och ett bra kliniskt register i Swedeheart där huvuddelen av landets hjärtinfarkter finns och möjlighet att ta ut sjukdata som jämförelsematerial i svensk befolkning.

– En intressant fortsättning på denna forskning är att se om cancersjukdomens allvarlighetsgrad och dödlighet är annorlunda i den fysiskt aktiva gruppen jämfört med den vanliga befolkningen, säger Ulf Hållmarker.

Källa: Uppsala universitet



HPV möjlig orsak till prostatacancer

Prostatacancer är den näst vanligaste cancerformen i världen. Ändå har väldigt lite forskning gjorts på kopplingen mellan prostatacancer och HPV (humant papillomvirus). De exakta mekanismerna för utvecklingen av cancer i prostatakörteln är inte väldokumenterade i dagsläget.

Neha Singh, forskare vid Högskolan i Skövde, presenterar nu en banbrytande studie som kopplar prostatacancer till HPV.

– Den kliniska delen av min forskning genomfördes i Indien och visar att 41 procent av män med prostatacancer också är smittade med HPV. Förmodligen fick de viruset redan när de var unga och sexuellt aktiva. Virusets drabbar sedan vävnaden och prostatacancer utvecklas 15-20 år senare, på ett liknande sätt som livmoderhalscancer utvecklas hos kvinnor, säger Neha Singh.

Neha Singh har lång forskningsbakgrund inom livmoderhalscancer och dess koppling till HPV. Även om resultatet i denna studie pekar i en riktning så finns det andra studier som hävdar det motsatta. Mer forskning behövs för att klargöra resultaten. Neha Singh planerar nu att utöka sin kliniska forskning till svenska män.

– Jag är väldigt intresserad av att genomföra en ny studie. Denna gång med fokus på svenska män, eftersom prostatacancer är en sjukdom som ökar i Sverige. Jag är mitt uppe i diskussioner om ett samarbete mellan Högskolan i Skövde och Sahlgrenska Universitetssjukhuset för att fortsätta forskningen, säger Neha Singh.

Om resultaten av Neha Singhs forskning fortsätter att koppla HPV till prostatacancer, finns det hopp om att män faktiskt kan vaccineras med HPV-vaccin i tidiga år på samma sätt som unga flickor idag vaccineras för att förebygga livmoderhalscancer.

Källa: Högskolan i Skövde



För första gången ser vi över 60 000 cancerfall under ett år

Antalet som insjuknar i cancer ökar dramatiskt. Minst en av tre kommer att drabbas. För första gången har nu fler än 60 000 cancerfall registrerats under ett år. Det ska jämföras med knappt 50 000 cancerfall för tio år sedan. Sedan 70-talet har antalet cancerfall fördubblats. 2013 registrerades drygt 61 000 cancerfall och antalet personer som diagnostiserades med cancer 2013 var ca 58 000 stycken enligt Cancerregistret.

NY INDIKATION



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

Xtandi® (enzalutamid) är nu även indicerat för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat.^{1,2}

 **Xtandi**[®]
enzalutamid

For what matters in mCRPC

Referenser: 1. Xtandi® SPC. 2. Beer et al. N Engl J Med 2014;371(5):424–433. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. **Xtandi 40 mg kapslar** (enzalutamid) 160 mg enzalutamid (fyra 40 mg kapslar) dagligen som en peroral engångsdos. **Farmakoterapeutisk grupp:** ännu ej tilldelad (ATC-kod: ännu ej tilldelad). **Indikationer:** för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat. Gäller även för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Kontraindikationer:** överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne. Kvinnor som är eller kan bli gravida. **Varningar och försiktighet:** risk för krampfall: försiktighet bör iaktas vid administrering av Xtandi till patienter med en anamnes av krampfall eller andra predisponerande faktorer inkluderande, men ej begränsat till, underliggande hjärnskada, stroke, primära hjärntumörer eller hjärnmetastaser eller alkoholism. Risken för krampfall kan öka hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som sänker tröskeln för krampfall. I de kliniska fas 3-studierna drabbades 7 patienter (0,4 %) av 1671 patienter behandlade med en daglig dos om 160 mg enzalutamid, av ett krampfall. **Recept- och förmånsstatus:** receptbelagt. Ej förmån. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Astellas Pharma Europe B.V., Nederländerna. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Box 21046, 200 21 Malmö. Texten är senast uppdaterad 03.12.2014 och baserad på produktresumé daterad 28.11.2014. För ytterligare information, se www.fass.se.

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

XTA-141825-SE 12.2014



Viktigt med Multidisciplinära
TEAMKONFERENSER



"Studien visar att i de undersökta grupperna var MDT-konferens starkt korrelerat till behandling."

En aktuell avhandling tittar på olika aspekter av multidisciplinära teamkonferenser (MDT) vid rektalcancer. Studien undersöker vilka patienter som diskuteras på preoperativa MDT-möten, samt om dessa påverkar val av behandling. **Fredrik Brännström**, Kirurgcentrum, Norrlands Universitetssjukhus och Institutionen för kirurgisk och perioperativ vetenskap, Umeå universitet presenterar resultaten av sin forskning.

Många framsteg har skett inom behandlingen av kolon- och rektalcancer sedan början av 80 talet. Förbättringar har skett inom strålbehandling, cytostatikabehandling och operationsteknik. Under senare år har även multidisciplinära team (MDT) konferenser införts i rutinsjukvård. Det har hittills inte funnits några bevis för att detta har någon positiv påverkan på valet av behandling och utfallet av denna.

En aktuell avhandling¹ som försvarades den 14 november 2014 tog bland annat upp frågan om vilka patienter som diskuteras på preoperativa MDT vid rektalcancer, samt om dessa diskussioner påverkar den behandling som patienterna får.

Rektalcancer är ett område där introduktionen av MDT-konferenser har skett parallellt med förfinad kirurgisk teknik, förbättrade diagnostiska möjligheter och förändrade principer för onkologisk behandling. Dessa förändringar har lett till förbättrad totalöverlevnad, sjukdomsfri överlevnad och färre återfall. Endast ett fåtal studier har undersökt preoperativa MDT-konferenser vid rektalkirurgi. Det finns data som talar för att det som beslutats vid MDT-konferenser också styr i de kliniska beslut som fattas².

BAKGRUND TILL STUDIEN

Patienter som diskuterats vid preoperativa MDT-konferenser där man haft tillgång till MR-diagnostik, har en lägre risk för positiv cirkumferent resektionsmarginal (CRM+)³. Patien-

ter som diskuterats vid preoperativa MDT-konferenser har också en högre sannolikhet att erhålla neo-adjuvant terapi vid lokalt avancerad rektalcancer. De kan även, vid förekomst av levermetastaser, bli aktuella för levermetastaskirurgi^{4,5}. MDT-konferenser leder också till att en högre andel patienter inkluderas i kliniska studier⁶. Det finns indikationer på att MDT-konferenser kan förbättra prognosen vid gynekologisk cancer, huvud- och halscancer samt lungcancer⁷⁻⁹.

Både vård- och patientrelaterade faktorer har föreslagits som orsaker vilka påverkar chansen för en patient att bli diskuterad vid en preoperativ MDT-konferens. Även om det inte är en lagbunden skyldighet så påbjuder de nationella riktlinjerna i Sverige, i enlighet med allt fler nationella riktlinjer, att alla patienter med rektalcancer skall diskuteras vid en preoperativ MDT-konferens.

MDT-konferenser har en del uppenbara fördelar men är också mycket resurskrävande. Det är därför viktigt att vetenskapligt utvärdera konferensernas betydelse för behandlingsbeslut och utfall av den givna behandlingen.

”Sjukhusets storlek och patientens ålder är två avgörande faktorer som påverkar chansen för en patient att bli diskuterad på ett MDT-möte.”

AVHANDLINGEN

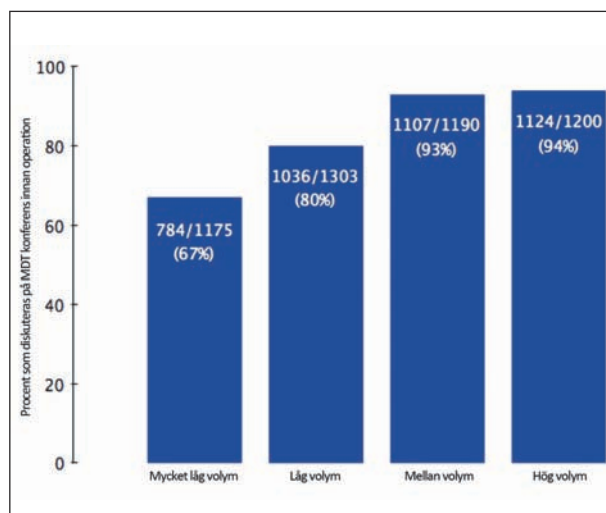
Arbetet i den aktuella avhandlingen baserar sig på data från det Svenska Kolorektalcancer Registret (SCRCR). Syftet var att studera vilka riskfaktorer som har betydelse för om en patient diskuteras vid en preoperativ MDT-konferens eller inte, samt om MDT-diskussionen påverkar vilken behandling patienten får¹⁰.

SCRCR startade 1995 och har nu över 99% täckning (vid jämförelse med cancerregistret). Data kring MDT har inkluderats i registret sedan 1997. Patienter från 1997 till 2010 inkluderades därför i det aktuella arbetet. Patienter med metastaserad sjukdom, som opererats akut eller där data om MDT saknades exkluderades.

SJUKHUSETS STORLEK OCH PATIENTENS ÅLDER VAR TVÅ AVGÖRANDE FAKTORER

Ett explorativt upplägg användes kring frågeställningen om vilka riskfaktorer som har betydelse för om en patient diskuteras vid en preoperativ MDT konferens. Faktorer som undersöktes var sjukhusets behandlingsvolym av rektalcancer, ASA, ålder, kön och tumörstadium. Uni- och multivariat logistisk regression utfördes.

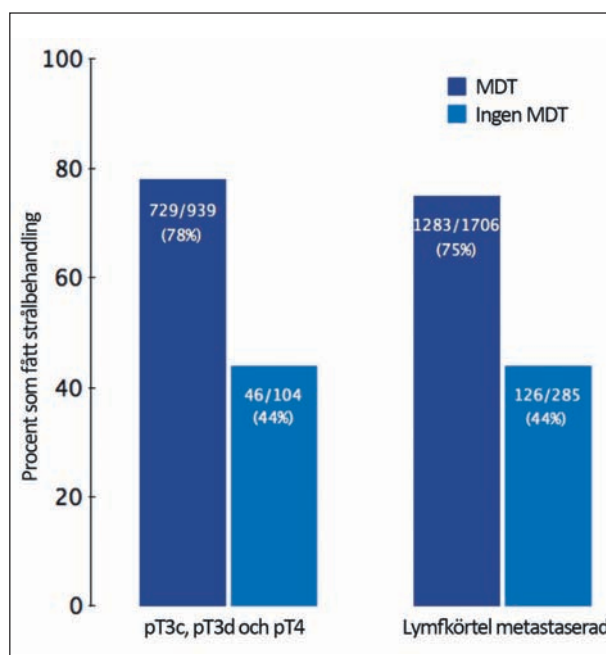
Av alla patienter med rektalcancer blev endast 78% diskuterade vid ett preoperativt MDT-möte. Den faktor som hade störst betydelse för om en patient blev diskuterad var sjukhu-



Figur 1. Andel rektalcancerpatienter som diskuteras vid ett preoperativt MDT-möte, är beroende av sjukhusets behandlingsvolym (bild tagen från referens 10).

sets behandlingsvolym. För de med mycket låg volym (färre än 29 patienter/år) var OR 0.15 (0.12-0.19). Hos de med låg volym (29-41 patienter/år) var OR 0.29 (0.22-0.38), jämfört med de med intermediär volym (Figur 1).

Även patientens ålder var diskriminerande. De som tillhörde den äldsta ålderskvartilen (de över 79 år) hade ett OR 0.45 (0.37-0.53). Även om äldre kan ha co-morbiditet som begränsar behandlingsmöjligheterna, finns det inga data som talar för att denna grupp skulle vara mindre betjänta av att diskuteras vid MDT. Särskilt inte nu, som det har kommit allt fler behandlingsalternativ med begränsade kirurgiska och radiologiska biverkningar.



Figur 2. Andel rektalcancerpatienter som fått preoperativ strålning, är beroende av om de diskuteras på ett preoperativt MDT möte eller inte (bild tagen från referens 10).

Har du patienter som har progredierat efter FOLFOX i första linjens behandling?

Har du mCRC* patienter som skall få FOLFIRI i andra linjens behandling?

ZALTRAP® (aflibercept) som tillägg till FOLFIRI i andra linjens behandling har visat;

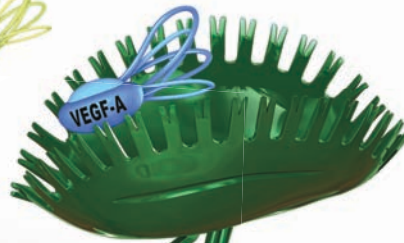
- ◆ Median OS*; 13,5 månader (vs. 12,1 månader med enbart FOLFIRI)¹
- ◆ Median PFS*; 6,9 månader (vs. 4,7 månader med enbart FOLFIRI)¹
- ◆ ORR*; 19,8 % (vs. 11,1 % med enbart FOLFIRI)¹

* mCRC = Metastaserande kolorektalcancer, OS = Total överlevnad, PFS = Progressionsfri överlevnad, ORR = Fullständig respons + partiell respons

Referens: 1. Produktresumé ZALTRAP® 2014-11-20

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 oxaliplatinnehållande 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. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Datum för senaste översyn av SPC: 2014-11-20. Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi.com
Sanofi AB, Box 30052, 104 25 Stockholm, Tel 08-634 50 00, www.sanofi.se



”Patienter som diskuterats vid preoperativa MDT-konferenser har en högre sannolikhet att erbjuda neo-adjuvant terapi.”

MDT-KONFERENSER PÅVERKAR VAL AV BEHANDLING

Två grupper av patienter togs ut för att besvara frågeställningen om MDT-diskussionen påverkar valet av behandling. Båda grupperna borde, utifrån PAD, ha fått preoperativ strålning enligt det då gällande nationella vårdprogrammet. Dessa var dels de med T3c-T4 tumörer och dels de med lymfkörtelpositiva tumörer. Endast de som genomgått resektionskirurgi (främre resektion (AR), abdominoperineal excision (APE) och Hartmanns operation (HA) var med i dessa analyser. Syftet med att utgå från stadium baserat på PAD var att få med både hur MDT påverkade att stadium var korrekt och att korrekt beslut (enligt vårdprogrammet) togs utifrån detta stadium. Odds att preoperativ strålning givits jämfördes mellan de som diskuterats vid ett preoperativt MDT och de som inte diskuterats med uni- och multivariat logistisk regression. För båda de undersökta grupperna var MDT-konferens starkt korrelerat till behandling. För de med T3c-T4 tumörer var OR 5.06 (3.08-8.34) och för de med lymfkörtelpositiva tumörer var OR 3.55 (2.60-4.85) även när man kompenserat för sjukhusvolym, ASA, ålder och operationstyp (Figur 2).

Preoperativa MDT-diskussioner är associerat till högre följsamhet till nationella riktlinjer och sjukhus med små behandlingsvolym diskuterar en lägre andel patienter i MDT. Det är därför av vikt att sjukhus med små behandlingsvolym får bättre möjligheter till MDT-diskussioner, till exempel genom att ha dessa möten via videokonferensteknik tillsammans med större enheter. Ytterligare studier krävs för att ta reda på vilken eller vilka faktorer vid MDT-konferensen som ökar följsamheten till de nationella riktlinjerna samt om detta leder till bättre prognos för patienterna.

REFERENSER

1. Brännström F. 2014. The impact of structural factors in colon and rectal cancer surgery. Diss., Umeå Universitet.
2. Wood JJ Metcalfe C, Paes A, Sylvester P, Durdey P, Thomas MG, Blazeby JM. An evaluation of treatment decisions at a colorectal cancer multi-disciplinary team. *Colorectal Dis* 2008;10:769-772.
3. Burton S, Brown G, Daniels IR, Norman AR, Mason B, Cunningham D. MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy: the way to eliminate postoperative circumferential margins? *Br J Cancer* 2006;94:351-57.
4. Palmer G, Martling A, Cedermark B, Holm T. Preoperative tumour staging with multidisciplinary team assessment improves the outcome in locally advanced primary rectal cancer. *Colorectal Dis* 2011;13:1361-1369.
5. Segelman J, Singnomklao T, Hellborg, Martling A. Differences in multidisciplinary team assessment and treatment between patients with stage IV colon and rectal cancer. *Colorectal Dis* 2009;11:768-774.
6. Bouvier A, Bauvin E, Danzon A, Grosclaude P, Delafosse P, Buemi A, et al. Place of multidisciplinary meetings and clinical trials in the management of colorectal cancer in France in 2000. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:286-291.
7. Junor EJ, Hole DJ, Gillis CR. Management of ovarian cancer: referral to a multidisciplinary team matters. *Br J Cancer* 1994;70:363-370. patients. *Br J Cancer* 2011;104:1246-48.
8. Friedland PL, Bozic B, Dewar J, Kuan R, Meyer C, Phillips M. Impact of multidisciplinary team management in head and neck cancer. *Br J Cancer* 2011;104:1246-1248
9. Forrest LM, McMillan DC, McArdel CS, Dunlop DJ. An evaluation of the impact of a multidisciplinary team, in a single centre, on treatment and survival in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2005;93:977-978.
10. Brännström F, Bjerregaard J, Winblad A, Nilbert Mef, Revhaug A, Wagenius G, Mörner M. Multidisciplinary Team Conferences Promote Treatment According to Guidelines in Rectal Cancer. *Acta Oncologica*. 2014 Oct 7:1-7. [Epub ahead of print]

FREDRIK BRÄNNSTRÖM, KIRURGCENTRUM, NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS OCH INSTITUTIONEN FÖR KIRURGISK OCH PERIOPERATIV VETENSKAP, UMEÅ UNIVERSITET, FREDRIK.BRANNSTROM@UMU.SE



Bristol-Myers Squibb visar vägen inom immunonkologi

Kan vi utnyttja kraften hos kroppens eget immunförsvar för att bekämpa cancer?

Immunonkologi grundar sig på insikten om hur kroppens eget immunförsvar kan utnyttjas för att bekämpa cancer. Vår forskning ökar förståelsen för hur cancer kan undkomma immunsystemet och potentialen inom immunonkologi fortsätter att driva våra forskningsinsatser.

Vi på Bristol-Myers Squibb fortsätter att forska och utveckla innovativa behandlingar som kan hjälpa patienter i deras kamp mot cancer.



Bristol-Myers Squibb
bms.se



Immuno-Oncology



Eva Tiensuu Janson tillsammans med Ulrich Knigge (t v), vice ordförande i det nordiska nätverket Nordic Neuroendocrine Tumor Group, NNTG, och Halfdan Sorbye som är vetenskaplig sekreterare och drivande i studier kring neuroendokrina carcinom, NEC.

Starkt nordiskt samarbete driver

Behandlingsmöjligheterna vid neuroendokrina tumörer, NET, förbättras allt mer. Från Norden sprider sig också en mer aktiv inställning till behandling av NET till andra delar av världen.

– Det är jätteroligt att vårt starka nordiska samarbete kan bidra till en positiv utveckling för NET-patienter även internationellt, säger professor **Eva Tiensuu Janson**, Uppsala universitet.

Neuroendokrina tumörer, NET, är en heterogen grupp av cancersjukdomar som har sitt ursprung i endokrina celler i till exempel bukspottkörteln, sköldkörteln eller mag-tarmkanalen. Tumörerna frisätter hormoner eller andra metabolt aktiva produkter som orsakar olika symtom beroende på vilka substanser tumören producerar. I Sverige diagnostiseras omkring 500 nya fall av NET per år.

NET växer ofta långsamt och patienterna kan leva länge med sjukdomen. I många länder utanför Norden är tradi-

tionen att så länge som möjligt följa NET-patienten utan att sätta in behandling. I de nordiska länderna finns i stället en samsyn kring att man bör ha en aktiv inställning och använda de allt fler goda behandlingsmöjligheter som växer fram.

– Vi anser att det mer aktiva förhållningssättet leder till bättre livskvalitet och längre överlevnad. Nordiska centra står sig också mycket bra i internationella jämförelser av överlevnadssiffror, säger Eva Tiensuu Janson.

Hon är professor i medicin och leder

en forskargrupp som ingår i ett Centre of Excellence för neuroendokrina tumörer vid Uppsala universitet och Akademiska sjukhuset i Uppsala. Eva Tiensuu Janson är också ordförande i det nordiska nätverket för NET-forskning och utveckling av NET-vården; Nordic Neuroendocrine Tumor Group, NNTG.

– Något som känns väldigt bra är att våra goda resultat väcker intresse internationellt och att vårt aktiva förhållningssätt får genomslag i allt fler andra länder, säger Eva Tiensuu Janson.

STORA FRAMSTEG PÅ TIO ÅR

Det var professor emeritus Kjell Öberg i Uppsala som genom sitt engagemang för patienter med neuroendokrina tumörer lade grunden för den internationellt framstående nordiska NET-forskningen. Han etablerade forskningsfältet och bidrog på den kliniska sidan till att NET började ses som ett specifikt sjukdomsområde som kräver specialistkompetens.

– Kjell Öberg har alltid haft en mycket aktiv approach när det gäller behandling och han lärde upp oss andra, berättar Eva Tiensuu Janson.

Hon har arbetat med neuroendokrina tumörer sedan slutet av 1980-talet. Efter ett 1990-tal då inte så mycket hände i NET-behandlingen, tog utvecklingen fart på 2000-talet.

– Många nya behandlingsmöjligheter har kommit till bara på de senaste tio åren, säger hon.

Kirurgi är fortfarande den enda behandling som har potential att bota vid NET. Även när det inte går att ta bort hela tumörmassan – eller vid spridd sjukdom – kan kirurgi vara till god



Det europeiska expertnätverket European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) representerades av Anders Sundin, radiologisk expert i ENETS Advisory Board, här flankerad av Birgitte Federspiel, patolog vid Rigshospitalet i Köpenhamn.

på den globala utvecklingen inom NET-OMRÅDET



Uppslutningen var stor när NNTG, Nordic Neuroendocrine Tumor Group, kallade till överläggningar på Arlanda för att fastställa de nya nordiska riktlinjerna för behandling av neuroendokrina tumörer, NET. En viktig del av NNTG:s arbete är också att hålla kurser och arrangera vetenskapliga möten för att föra ut aktuell NET-kunskap till kollegor som inte är specialiserade på just dessa sjukdomar.

hjälp för att minska symtomen och bidra till att andra behandlingar blir effektivare. De kirurgiska behandlingsmetoderna hör till det som förbättrats, men alla patienter kan inte opereras och återfall efter operation är vanliga.

När patienten inte kan botas, inriktas behandlingen på att få bort eller dämpa symtomen för att bibehålla eller förbättra livskvaliteten. Man kan leva länge med sin tumörsjukdom och en god livskvalitet är ett mycket viktigt behandlingsmål.

Somatostatinanaloger – bland annat oktreotid (Sandostatin LAR) och lanreotid (Autogel) – är ofta basen i läkemedelsbehandling av NET. Mer än 90 procent av de neuroendokrina tumörerna uttrycker somatostatinreceptorer och



kan vara mottagliga för denna typ av behandling. Behandlingen kan hämma både tumörens hormonella aktivitet och dess tillväxt och därmed både minska symtom och påverka sjukdomsprogressen.

Målriktade läkemedel får också allt större betydelse i behandlingen av NET. Målriktade läkemedel som används vid vissa former av NET är mTOR-hämmare och tyrosinkinashämmare. mTOR-hämmaren everolimus (Afinitor) har ex-

empelvis i aktuella studier visats mer än fördubbla tiden utan sjukdomsförsämring vid spridd neuroendokrin tumör i bukspottkörteln.

Interferon och olika typer av kemoterapi är andra läkemedelsbehandlingar som i vissa fall kan ha god effekt.

NYA RIKTLINJER KLARA

Nordic Neuroendocrine Tumor Group publicerade nyligen en reviderad version av sina riktlinjer från 2010 för behandling av NET. I dessa har somatostatina-analogerna fått en ännu starkare roll än tidigare samtidigt som både mTOR-inhibitorerna och tyrosinkinashämmarna lyfts fram mer. De nya riktlinjerna tar också upp bland annat nya diagnostiska avbildningsmetoder med PET.

Riktlinjerna är ett av resultaten av det mycket aktiva samarbetet inom Nordic Neuroendocrine Tumor Group. NNTG driver också bland annat läkemedelsstudier, tumörbiologiska studier och utvärderingar av existerande biomarkörer – alla på nordisk bas.

Eftersom det handlar om ganska ovanliga sjukdomar är samarbetet viktigt för att ge oss ett brett patientunderlag, säger Eva Tiensuu Janson.

En viktig del av NNTG:s arbete är också att hålla kurser och arrangera vetenskapliga möten för att föra ut aktuell NET-kunskap till kollegor som inte är specialiserade på just dessa sjukdomar.

NET är en komplex diagnos som ställer stora krav på vården och kunskapsnivån varierar fortfarande. Det som är absolut viktigast att känna till för alla läkare som möter NET-patienter är just att det numera finns många olika behandlingsmöjligheter. Vissa av dessa behandlingar kan man enkelt sköta utan att vara specialist, i andra fall är det klokt att kontakta kollegor som är mer specialiserade.

En patientgrupp som den nordiska gruppen ägnar mycket vetenskapligt och kliniskt intresse är personer med lågdifferentierade, högmaligna neuroendokrina carcinom, NEC. Dessa patienter har tidigare setts som mycket svåra att behandla, men den världsledande nordiska forskningen tyder på att de nya behandlingsmöjligheterna kan vara till nytta även för dem.

Det är mycket viktigt att patienter med dessa mer aggressiva tumörer re-



Seppo W. Langer, onkolog och överläkare vid Rigshospitalet i Köpenhamn, lyfte fram värdet av mTOR-hämmare som i studier visat sig mer än fördubbla den progressionsfria överlevnaden vid spridd neuroendokrin tumör i bukspottkörteln.

mitteras till ett universitetssjukhus – både för att ge dem bästa möjliga omhändertagande och för att vidareutveckla kunskapsbasen, säger Eva Tiensuu Janson.

VÅRDPROGRAM OCH KVALITETSREGISTER PÅ GÅNG

I övrigt är rekommendationen att alla patienter med NET bör bedömas av ett multidisciplinärt team vid ett universitetssjukhus, även om behandlingen sedan ofta kan skötas på hemorten.

Detta är ett budskap också i det 130-sidiga vårdprogram för NET som i början av 2015 publiceras i Sverige.

I dag vet vi inte hur stor andel av patienterna som får en multidisciplinär bedömning eftersom det fortfarande inte finns något kvalitetsregister för NET. Men vi vet i varje fall att det ännu inte är alla, säger Eva Tiensuu Janson.

Hon tycker sig ändå se att skillnaderna mellan olika delar av landet när det gäller hur NET-patienter tas om hand är på väg att minska. Och hon är övertygad om att de nordiska riktlinjerna och det svenska vårdprogrammet kommer att skynda på denna positiva utveckling. Nästa viktiga steg blir att bygga upp det nationella kvalitetsregistret för NET som diskuterats länge.

Kvalitetsregistret har legat på is, men nu när vårdprogrammet är klart kommer vi att kunna ta itu med registret igen. Vårt mål är att man som NET-patient ska kunna få bästa möjliga behandling var i Sverige och Norden man än bor.

Henning Grønbæk från Århus och Anna Sundlöf, Lund, var två av många föreläsare under det välbesökta NNTG-mötet på Arlanda. Anna Sundlöf är, på uppdrag av RCC Syd, en av två regionala patientprocessledare för endokrina tumörer i Region Skåne.

HELENE WALLSKÄR

FOTO: BOSSE JOHANSSON





MEDICAL BREAKTHROUGHS MAY COME OUT OF THE LAB. BUT THEY BEGIN IN THE HEART.

For more than 150 years, a very special passion has driven the people of MSD. Our goal is to develop medicines, vaccines, consumer care and animal health innovations that will improve the lives of millions. Still, we know there is much more to be done. And we're doing it, with a long-standing commitment to research and development. We're just as committed to expanding access to healthcare and working with others who share our passion to create a healthier world. Together, we'll meet that challenge. With all our heart.



FÅR MAN LJUGA FÖR PATIENTER?

”Man skall göra gott och man skall inte skada.” Två grundläggande teser inom all sjukvård. Men vilken bör vara vägledande om en sanning riskerar att skada en patient? Och talar man verkligen sanning om man undanhåller de svar patienten inte frågar efter?

Åke Andrén-Sandberg, överläkare, Gastrocentrum kirurgi, Karolinska universitetssjukhuset i Huddinge, utvecklar resonemanget i frågan.

Som små barn lärde vi oss alla att man inte får ljuga; både mamma och pappa, deras föräldrar och våra lärare var lika eniga: Man måste tala sanning! Ur samhällssynpunkt är denna synpunkt lika glasklar som nödvändig – betänkt det omvända: om folk går omkring och ljuger om ditt och datt har man ju ingen nytta av vad de säger. Det stämmer också med vad vi har lärt oss av livet själv; de människor som vi träffat på som ljugit ofta är ganska ”värdelösa” för oss, och om man kommit på någon med att någon gång ljuga så tar det mycket lång tid innan förtroendet är återupprättat igen. Grundregeln är alltså glasklar.

Man skall tala sanning

Nåja, detta resonemang är inte kontroversiellt eller svårt att acceptera – men livet är sällan så enkelt och så glasklart. Det finns nämligen andra principer som bör ställas mot sanningsprincipen, exempelvis den grundtes inom medicinsk etik som brukar uttryckas som: ”Man skall göra gott.” Hippokrates vände på det och framhävde att den kanske viktigaste grundprincipen för all sjukvård är att ”Man skall inte skada.” Både tesen om att göra gott och den om att man inte skall skada är så självklara att de är svåra att problematisera – exempelvis vore det orimligt

att säga det omvända: ”Man skall inte göra gott och man får gärna skada.” Oavsett andra grundtänkesätt är sannolikt alla människor därför beredda att acceptera dessa teser.

Man skall göra gott och man skall inte skada

Problemen kommer i de fall när sanningsprincipen och göra-gott-principen inte kan tillämpas samtidigt – ett dilemma – och vilken princip som då är mer värdefull än den andra. Det finns således många situationer inom sjukvård då sanningen kan vara direkt skadande, ibland bara på kort sikt och ibland bara på lång sikt, men ibland både på kort sikt och utan att patienten har någon nytta alls av det. I de flesta fall löser vi inom sjukvården också detta problem ganska bra genom att fortsätta att svara sanningsenligt på de frågor patienten och de anhöriga ställer, samtidigt som vi försöker göra svaren så mjuka som möjligt eller lägger till något ofrågat men som ändå kan uppväga en del av det negativa som sagts. Flertalet av oss lär sig genom att träffa många patienter och uppleva deras reaktioner på våra svåra besked. Vi kan därigenom fortsätta att hålla fast vid vår grundprincip: ”Tala sanning.”



Det svåra är emellertid när man som medicinskt sakkunnig sitter inne med en viktig – för patienten i grunden negativ – kunskap, men som patienten inte frågar efter eller inte ens vet att han eller hon borde fråga efter. Det kan tolkas som acceptabelt av den som sitter inne med kunskapen (inte skada), men om informationen framkommer senare kan det upplevas som ett svek av patienten, eller som att någon undanhållit sanningen. När den obehagliga sanningen så småningom uppkommer ligger det dessutom nära till hands att patienten lägger skulden för det på den som inte sa hur det var redan från början, vilket gör det framtida samarbetet besvärligt – och då i en situation då samarbete och förtroende verkligen hade behövts. Väsentlig information som inte givits kan senare upplevas som att sanningen inte kommit fram.

Väsentlig information som inte givits kan senare upplevas som att sanningen inte kommit fram

Huruvida man således skall ge all väsentlig information till patienterna också om det kan skada patienten är därför inte en enkelt besvarad fråga. Till detta kan läggas att också de medicinskt utbildade har olika kunskap, empatisk förmåga och förmåga att samtala med patienten, vilket gör att det den ene kan förmedla på ett bra sätt kan den andre göra så att det leder till en katastrof. En grundprincip här kan det också vara att sätta sin egen grundprincip i bakgrunden och istället se till patientens situation och försöka sätta sig in i hur han eller hon skall hantera det sagda (en princip kan ju vara hur bra som helst i nästan alla fall, men vara dålig i en viss situation – och att då hålla fast vid den verkar orimligt: principen får inte vara viktigare än det den vill förmedla). Dessutom, den information som en akademiskt skolad, logisk person kan använda på ett positivt sätt kan för den utbildade känslomänniskan kanske leda till att en redan stor olycka förvärras och göras omöjligt att bearbeta vidare. För mycket och för svårförståeliga "sanningar" kan således skada patienten hur sanna de än är och hur välmenande informationsgivandet än varit. Ge bara den information som patienten kan förväntas kunna hantera. Observera dock att det här är läkarens egen förväntan som avses här och läkaren kan ju underskatta patientens förmåga att hantera information (eller överskatta).

Ge den information som patienten kan hantera

Det måste också understrykas att det inte i sig är orätt att ge negativ information. Oftast är det naturligtvis otrevligt för både informatör och informationsmottagare att ge svåra besked, men det kan vanligen uppvägas av att det ger ett bättre liv – eller mindre dåligt liv – längre fram. Det finns också en växande mängd evidens för att patienter uppskattar klarspråk även om svåra besked. I den moderna, mångfacetterade medicinen har vi lärt oss att arbeta i team för att nå det bäs-

ta resultatet, och i teamet ingår faktiskt alltid patienten själv. Den gång när svåra beslut skall tas kan ofta en välinformerad patient – informerad både om möjligheter och risker, och om det positiva och negativa – på ett väsentligt sätt bidra till att man kommer framåt. Det innebär inte att man kan eller bör lägga alltför svåra beslut på patienten (eller de närmast anhöriga) men att man ser till att patienten är med i beslutsprocessen. Det finns emellertid en kontradiktion i detta, eftersom det rimligen är särskilt viktigt att patienter får vara med och fatta just de svåra (och inte bara de triviala) besluten, åtminstone om man med svåra menar de som har stor betydelse för patientens eget liv (och kanske dödande). Om patienten bara inbjuds att delta i enkla beslut har autonomiprincipen undergrävt. En grundprincip är också att en välinformerad patient kan bli en viktig medarbetare och inte motsatsen.

En välinformerad patient blir en medarbetare

Det är alltså viktigt att värdera både den information man kan ge och den mottagare som skall få informationen – i botten en tillämpning av principen att inte skada. Det är då viktigt att utnyttja sin empatiska förmåga (det vill säga sin möjlighet att sätta sig in i patientens situation och förstå hur den reagerar både känslomässigt och logiskt samt vilka ramar den har att agera inom). När man väl gjort det kan man då ge den "rätt" avvägda informationen. Notera emellertid att man då är i gränslandet till eller gått över gränsen till paternalism, det vill säga att man beslutar i patientens ställe på ett sätt som man anser är bäst för denne. Varje gång man tar ett paternalistiskt, välmenande beslut avspeglar det emellertid också avsändarens person, kunskap och erfarenhet. Förhoppningsvis leder detta till bra information, men det finns hela tiden en överhängande risk för slenterianmässigt beslutande. Att ta beslut utan att höra andra är oftast snabbast och enklast – vilket emellertid inte innebär att det är det bästa sättet. Empati kan leda till oönskad paternalism.

Empati kan leda till paternalism

Det finns också ett annat viktigt hänsynstagande av rent existentialistisk art som man bör komma ihåg när man ger svår och negativ information till en patient: man kan inte leva vidare om man inte har en förhoppning om framtiden. Hoppet i början av en sjukdom är nästan alltid att bli botad (det ses nästan som en rättighet), men tonas ner alltmer alltefter som sjukdomen framskrider. Ett tag kan det vara att få göra en resa, träffa sina nära och så vidare, och till slut kanske det bara är ett hopp om att få dö värdigt eller att inte ha ont. Varje människa har sina förhoppningar, och även om de kan te sig realistiska eller fåniga för en vårdgivare kan det vara högst reella och logiska hopp för den sjuke. Detta måste man inse och respektera. Här kan det finnas fall då sanningssägandet måste tonas ned för att inte ta bort de hopp en människa

FOR THE NOW

FOR THE FUTURE

Ny
indikation

inom multipelt myelom

REVLIMID®

Första linjens behandling för långsiktig sjukdomskontroll¹

Revlimid är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som inte är lämpade för transplantation¹



Celgene AB
Kista Science Tower
Besöksadress:
Färögatan 33 164 51 Kista
Tel: 08-703 16 00
medinfo.se@celgene.com
www.celgene.se

The Foundation of
Multiple Myeloma Treatment



Revlimid®
lenalidomide

Revlimid® (lenalidomid), Rx, F, hårda kapslar, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg **ATC kod:** L04AX04 **Indikation:** Revlimid är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som inte är lämpade för transplantation. Revlimid i kombination med dexametason är indicerat för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har fått minst en tidigare behandlingsregim. Revlimid är indicerat för behandling av patienter med transfusionsberoende anemi på grund av myelodysplastiskt syndrom med låg eller intermediär-1-risk, associerat med en isolerad del (5q) cytogenetisk avvikelse när andra terapeutiska alternativ är otillräckliga eller inadekvata. **Kontraindikationer:** Gravida kvinnor. Fertila kvinnor, om inte alla villkor i graviditetspreventionsprogrammet uppfylls. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Om lenalidomid tas under graviditet förväntas en teratogen effekt hos människa. Villkoren i graviditetspreventionsprogrammet (GPP) måste vara uppfyllda för samtliga patienter, om det inte finns tillförlitliga bevis för att patienten inte är fertil. Alla manliga patienter som tar lenalidomid måste uppfylla villkoren i GPP. Kombinationen av lenalidomid och dexametason, vid behandling av multipelt myelom liksom i mindre utsträckning vid behandling med lenalidomid som monoterapi vid myelodysplastiskt syndrom, är förenad med en ökad risk för hjärtinfarkt, venös tromboembolism och arteriell tromboembolism samt högre incidens av neutropeni och trombocytopeni. För övervakning av cytopenier måste en fullständig blodbild, tas vid baslinjen, varje vecka under de första åtta veckorna med lenalidomidbehandling och därefter varje månad. Eftersom lenalidomid har antineoplastisk aktivitet kan komplikationer i form av tumörlyssyndrom förekomma. Risken för uppkomst av nya primära maligniteter måste beaktas innan behandling med Revlimid inleds. Patienter som tidigare haft allergiska reaktioner under behandling med talidomid ska övervakas noga, eftersom en möjlig korsreaktion mellan lenalidomid och talidomid har rapporterats. Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats. Leversvikt, inklusive dödlig, har rapporterats hos patienter som behandlats med lenalidomid i kombination med dexametason. Lenalidomid utsöndras av njurarna och det är därför viktigt att utföra dosjustering på patienter med nedsatt njurfunktion. Sköldkörtelrubbingar kan förekomma. Övervakning av sköldkörtelfunktionen vid start och kontinuerligt rekommenderas. Högre frekvens av biverkningar förekommer hos patienter >75 år. Katarakt har rapporterats i kombination med dexametason, regelbundna kontroller av synförmågan rekommenderas. Innehåller laktos. **Biverkningar:** Bland observerade biverkningar återfinns neutropeni, pneumoni, njursvikt, trötthet, asteni, förstoppning, muskelkramp, trombocytopeni, anemi, diarré, illamående, klåda, hudutslag och tromboembolism. **Förpackningar:** Blisterförpackning innehållande 21 kapslar (för 2,5 mg och 5 mg, även 7 kapslar). Finns i styrkorna 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg och 25 mg. För fullständig information om dosering, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, se www.fass.se. **Produktesumén uppdaterad:** 2015-02-19 **Celgene AB**, Kista Science Tower, 164 51 Kista, Tel: 08-703 16 00, Fax: 08-703 16 01

1. REVLMID SPC 2015 NS-REV150005 February 2015



har – den största svårigheten uppkommer då när en patient har helt orealistiska hopp och försöker bygga upp sin värld kring det. Det kan krävas mycket erfarenhet för att hantera sådana situationer. Det är oetiskt att ta hoppet från en medmänniska men det kan vara ännu mer oetiskt att ge upphov till falska förhoppningar (vilket det ju handlar om när förhoppningarna är orealistiska) – besvikelsen och frustrationen blir desto större när förhoppningarna kommer på skam. Grundregeln måste således vara sanningssägande (med de kvalifikationer som nämnts: hur man säger sanningen är oftast avgörande och det finns situationer när skadan kan bli för stor vilket skall balanseras mot att man ofta skadar genom att skarva eller undanhålla information också).

Det är oetiskt att ta hoppet från en medmänniska

Slutresultatet av resonemanget om "sanning" gentemot "inte skada" (vilket kan vara ett dilemma, men som inte alltid är det) blir således att det knappast är rimligt att hävda att den ena principen är viktigare än den andra – svaret på en sådan fråga blir nästan alltid situationsberoende. Det innebär fram-

för allt att man måste förstå sin patients förmågor, kunskap och sätt att uttrycka sig (och ha förståelse för sina egna styrkor och tillkortakommanden) för att kunna ge rätt information och information på rätt sätt. Kontinuiteten mellan exempelvis läkare och patient blir därmed ovärderlig och grunden för ett ömsidigt förtroende. Omvänt är löpande-band-principer där patienten möter olika vårdgivare vid varje ny kontakt med sjukvården ett grundskott mot all läkekunskap förutom den rent tekniska.

Ett svar på frågan om man får ljuga för sin patient, blir således "nej", men med reservationen att man alltid måste anpassa det man säger till patientens förmåga att hantera det man säger. Betänk att alla patienter alltid har ett underläge gentemot vårdgivaren vad gäller kunskap, erfarenhet, resurser och möjlighet att utnyttja resurserna. En sista truism: vi är till för patienten, inte tvärt om. Ett förtroendefullt samspel mellan medicinskt sakkunnig och patient ger lösningen och då är sanning bättre än osanning.

Ett förtroendefullt samspel mellan medicinskt sakkunnig och patient ger lösningen

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG, ÖVERLÄKARE, GASTROCENTRUM KIRURGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, HUDDINGE, ÅKE.ANDREN-SANDBERG@KAROLINSKA.SE



EN INSATS SOM GÖR SKILLNAD

RAINBOW: MEDIANVÄRDE FÖR
TOTAL ÖVERLEVNAD (MÅNADER)¹

CYRAMZA
+ paklitaxel

9,6
månader

Placebo
+ paklitaxel

7,4
månader

HR (95% KI)=
0,807 (0,678; 0,962), P=0,017

HR=riskkvot, KI=konfidensintervall.

Referenser: 1. Wilke H., et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology 2014;15 (11):1224-1235. 2. Fuchs CS., et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet 2014;383(9911):31-39.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Cyramza 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning (ramucirumab) ATC-kod: Ej tilldelat. **Indikationer:** Cyramza i kombination med paklitaxel är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången med sjukdomsprogression efter tidigare platina- och fluoropyrimidinbaserad kemoterapi. Cyramza monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad magsäckscancer eller adenokarcinom i gastroesofageala övergången med sjukdomsprogression efter tidigare platina- eller fluoropyrimidinbaserad kemoterapi, för vilka behandling i kombination med paklitaxel är olämplig. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varning:** Patienterna ska övervakas under infusionen för tecken på överkänslighet. Symtomen omfattade stelhet/tremor, ryggvärk/spasmer, bröstsmärta och/eller trängsel i bröstet, frossa, blodvällning, dyspné, väsande andning, hypoxi och parestesi. Vid allvarliga fall omfattade symtomen bronkospasm, supraventrikulär takykardi och hypotension. Ramucirumab ska sättas ut omedelbart och permanent hos patienter som drabbas av en IRR av grad 3 eller 4. Patienter med okontrollerad hypertoni var exkluderade från studierna och behandling med ramucirumab ska inte påbörjas hos dessa patienter innan deras befintliga hypertoni är under kontroll. Ramucirumab ska användas med försiktighet till patienter med allvarlig levercirros (Child Pugh B eller C), cirros med leverencefalopati, kliniskt signifikant ascites på grund av cirros eller hepatorenalt syndrom. **Datum för översyn av produktresumén:** 2014-12-19. För ytterligare information och priser se www.fass.se. Rx, ej F.



Dags för en insats som gör skillnad?

Välkommen att kontakta Medicinsk
Information om du har frågor om Cyramza på
scan_medinfo@lilly.com eller 08-737 88 00.



En ny studie har undersökt sexuell hälsa och fertilitet bland unga som har behandlats för cancer. Data samlades in via chattgrupper online. Resultatet visar att vården kan bli betydligt bättre på att tala med patienterna om de eventuella konsekvenser cancerbehandlingens kan ha. **Lena Wettergren**, docent och universitetslektor, Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska Institutet, redogör för studien.



CANCERVÅRDEN BEHÖVER UTVECKLA STÖD I FRÅGOR KRING SEXUALITET OCH INTIMITET

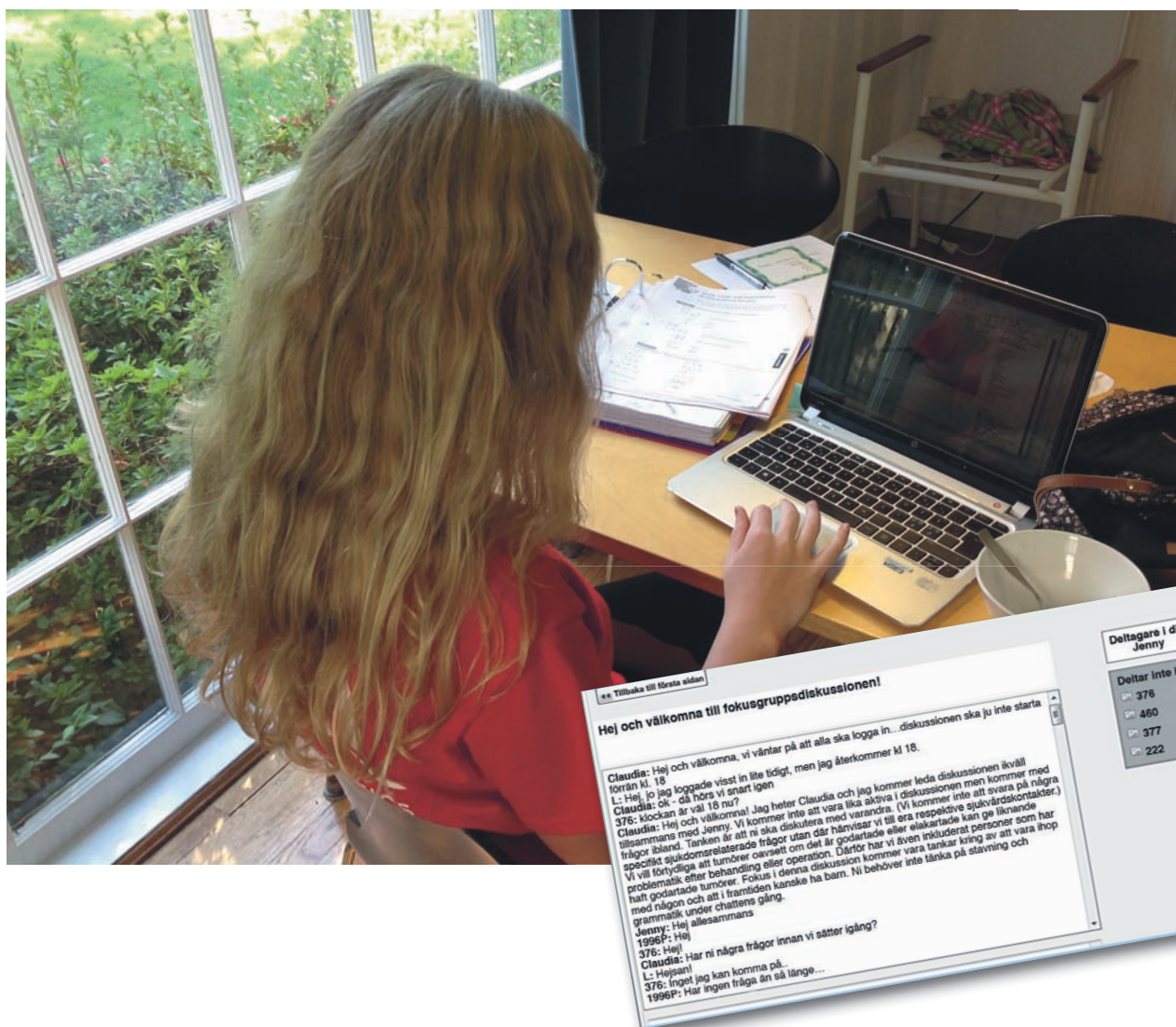
SEXUALITET EFTER EN CANCER- BEHANDLING

Hur sexualitet och intimitet påverkas av att diagnostiseras och behandlas för cancer är väldigt lite studerat. Samtidigt är sex något som de flesta anser självklart och grundläggande för unga människors planer och förhoppningar om livet. Sexuella problem relaterade till cancer omfattar torra slemhinnor för kvinnor och problem att få erektion och utlösning för män². Minskad lust, svårigheter att få orgasm samt smärta kan drabba båda könen².

Det är inte alldeles klarlagt hur många av de unga personer som behandlats för cancer i barndomen som upplever problem. Vissa forskningsresultat tyder på att 20-29% upplever inskränkningar i sexualliv eller sexuell dysfunk-

Varje år insjuknar omkring 2500 personer under 40 år i en cancersjukdom i Sverige. Gruppen omfattar både de som insjuknar under barndomen och som unga vuxna (15-39 år). I gruppen som genomgår cancerbehandling före 40 års ålder är det allt fler som överlever. De klarar sig förvånansvärt bra, även om de lever med en större risk för fysiska hälsoproblem än sina jämnåriga¹.

”Diskussioner om hur cancerbehandling kan inverka på sexualliv och intimitet har i princip aldrig vidrörts i sjukvården.”



tion^{3,4}. En större Amerikansk undersökning fann att 52% av kvinnorna och 32% av männen hade problem med åtminstone ett område relaterat till sexualitet⁵. Motsvarande siffror för de som insjuknat i cancer som tonåringar eller unga vuxna (15-39 år) är också höga. 20-50% av män med lymfom rapporterar sexuella problem⁶ och hos dem som diagnosteras med testikelcancer varierar andelen som uppger problem från 11% (minskad lust) till 51% som uppger svårigheter att få utlösning⁷. 16-52% av de unga kvinnor som behandlats för bröstcancer, har beskrivit att de haft sexuella problem det första året efter diagnos^{8,9}. Men viktigt att poängtera är att det här forskningsområdet saknar fortfarande tydliga indikatorer på förekomst av sexuella problem för personer i åldern 15-39 år och det är särskilt påtagligt för kvinnor.

Reproduktiv hälsa har uppmärksamats en hel del både nationellt och in-

ternationellt de senaste åren¹⁰. Vikten av att personer i barnalstrande ålder ska informeras om hur en cancerdiagnos eller dess behandling kan riskera att påverka fertil förmåga, samt vilka fertilitetsbevarande åtgärder som står till buds, har aktualiserats i flera studier där resultaten visat sig att informationen brustit^{11,12}.

”Svensk cervicavård behöver rutiner för att omfatta sexuell och reproduktiv hälsa.”

UNGA MÄNNISKORS SEXUALITET OCH TANKAR OM ATT HA BARN EFTER CANCERBEHANDLING I BARNDOMEN

Vår forskargrupp har undersökt hur unga personer (16-25 år), som har behandlats för cancer i barndomen, tänker och resonerar kring sin sexualitet och möjligheten att få biologiska barn.

Gruppen är liten, 300 barn och ungdomar diagnostiserades årligen med cancer i Sverige. Dessa är spridda över landet. Vi valde därför att insamla data genom fokusgruppsdiskussioner som genomfördes online. Det är en metod för datainsamling som inte har använts så mycket i cancersammanhang, men visat sig fungera bra för att undersöka känsliga ämnen¹³. Fyrahundra personer som mer än fem år tidigare hade diagnostiserats för utvalda hjärntumörer och solida tumörer (Hodgkins lymfom, sarkom, osteosarkom, Ewingsarkom, rhabdomyosarkom, neuroblastom) identifierades från Svenska barncancerregistret. Diag-

noserna valdes ut för att cancertypen eller dess behandling var förknippad med risk för infertilitet. Sammanlagt deltog 133 personer i en av de 39 gruppchatter som genomfördes, 67 kvinnor och 66 män, i åldern 16 till 25 år.

INTERNETBASERADE CHATTGRUPPER

Gruppchatterna administrerades via en internetplattform där anonymitet kunde garanteras. I grupperna blandades kön och diagnoser, medan vi strävade efter att inte ha personer under 18 år ensamma i en grupp där de övriga var äldre¹⁴. Varje grupp med 2-5 personer pågick i ungefär en och en halv timme och leddes av två moderatorer. Personer som accepterade deltagande mottog login-uppgifter per mejl och kunde logga in till chatten från vilken dator som helst. Inloggningsuppgifterna avslöjade ingenting om personen som deltog till övriga deltagare. Ungdomarna hade möjlighet att själv välja ett alias och många valde att använda sitt riktiga förnamn.

En typisk gruppchatt genomfördes på kvällstid vid en överenskommen tidpunkt då deltagarna var inloggade samtidigt. Moderatorerna ledde diskussionen och la upp frågor som gruppen responderade på. Exempel på frågor som ställdes: Hur tänker ni kring barn i framtiden? Är det någon av er som har barn? Vad har ni för erfarenhet av sex? Tror ni att er sjukdomserfarenhet har påverkat era tankar och känslor kring detta?

Gruppchatterna resulterade i skriven text som analyserades med kvalitativ innehållsanalys, vilket innebär att text som speglade liknande upplevelser grupperades för att beskriva deltagarnas tankar och åsikter¹⁵.

RESULTAT AV DISKUSSIONERNA KRING SEXUALITET

De flesta deltagare hade inte funderat över möjligheten att sex skulle kunna vara relaterat till cancerbehandling över huvudtaget¹⁶. Sex beskrevs av många som en positiv och självklar del av livet. Samtidigt kände en del sig osäkra och tyckte att de hamnat efter sina kompisar pga av att de hade varit sjuka och beskrev sig som väldigt osäkra i relation till att närma sig en sexuell partner. Berättelser förekom om hur man haft sexuell kontakt i en strävan att bli bekrä-

tad och känna sig kvinnlig respektive manlig. De fysiska svårigheter som beskrevs omfattade minskad lust och problem med att uppnå orgasm; torra slemhinnor togs upp av en del kvinnor och bland männen uttrycktes svårigheter att få stånd och utlösning. Diskussioner om hur cancerbehandling kunde inverka på sexualliv och intimitet hade i princip aldrig vidrörts i sjukvården.

"Man önskade att vården skulle ha informerat om riskerna för infertilitet vid cancerbehandling."

RESULTAT AV DISKUSSIONERNA KRING ATT FÅ BARN

Risken för infertilitet skapade oro och ängslan, samt besvikelse över att eventuellt inte kunna få biologiska barn¹⁷. Man handskades lite olika med detta. Många ville ha klarhet kring hur det låg till med deras fertila förmåga och hade tagit initiativ till att diskutera frågan med sin läkare för att få sin fertilitet undersökt. Andra undvek ämnet i rädsla för ett dåligt besked. Istället valde man att skjuta fram frågan tills den blir aktuell, när man planerar att skaffa barn.

Risk för infertilitet ansågs vara en utmaning i parrelationer. Även om det uttrycktes att det var viktigt att vara ärlig ville man samtidigt inte skrämman bort en partner. Det var svårt att veta när man skulle berätta att man var osäker på om man kunde få barn eller att man inte kunde få barn. Erfarenheter av att bli övergiven existerade.

En del resultat var mindre förväntade, exempelvis togs risken för arftlighet upp som en anledning till att inte planera för biologiska barn. En del personer hade fått höra att den tumörtyp de hade behandlats för innebar ökad cancerrisk för en eventuell avkomma. Ibland var

det en förälder som hade berättat att det fanns en risk att cancer kunde överföras genetiskt.

Föräldraskap i sig beskrevs oroa även på andra sätt än risk för infertilitet; man var rädd för att inte orka med en graviditet och klara av att vara förälder. Även en del personer som fått besked att de var fertila hade därför bestämt sig för att inte skaffa barn. De ville inte riskera att deras barn skulle bli utan en förälder vid ett eventuellt återfall. Det framfördes kritik kring sjukvårdens roll. Man önskade att vården skulle vara aktiv och initiera diskussioner för att informera om risk för påverkan på fertilitet och hur man i så fall skulle förhålla sig till dessa risker. En del hade behandlats innan de hade uppnått puberteten och det hade inte varit aktuellt att diskutera eventuella negativa effekter på den fertila förmågan vid behandlingens genomförande. Men man tyckte i efterhand att frågan borde tagits upp senare, vid lämplig tidpunkt i tonåren. Man menade att man inte kan räkna med att föräldrarna har mottagit information och kommer att ansvara för en sådan diskussion.

UPPFÖLJNING AV SEXUELL HÄLSA EFTER CANCERBEHANDLING

Resultaten visade på olika problem som i en del fall skulle kunna åtgärdas, exempelvis torra slemhinnor. Även i fall där problem inte är möjliga att lösa, kan man genom att tala om dem få möjlighet att bearbeta exempelvis förlust av en funktion och undersöka alternativa förhållningssätt. Sjukvården behöver ta ett större ansvar och initiera samtal om reproduktiv och sexuell hälsa på ett kravlöst och öppet sätt. Det behövs rutiner för att ställa frågor i uppföljningen av cancerpatienter. Även om många inte upplever problem uttryckte deltagarna i vår studie att man gärna ville att ämnet skulle beröras i sjukvården. I de fall där det finns problem kan man diskutera en lämplig åtgärd för att komma till rätta med besvären.

De sexuella problem som beskrevs av deltagarna skulle kunna tillämpas på den integrativa biopsykosociala modell, som har utvecklats av Bober och Varela¹⁸, för att komma tillrätta med sexuell problem vid cancer. Modellen omfattar fyra faktorer: biologiska faktorer

"De flesta deltagare hade inte funderat över att sex skulle kunna vara relaterat till cancerbehandling."

(exempelvis hormonella förändringar), interpersonella faktorer (förhållande till partner), psykologiska faktorer (känslor, tankar) samt religion, sociala faktorer och kultur. Åtgärder som föreslås är beroende på vad som är problemet. Biologiska faktorer kan exempelvis behöva medicinska interventioner och rehabilitering för att bli starkare och orka mera; kommunikationssvårigheter i ett parförhållande (interpersonella faktorer) kan behöva samtalsterapi individuellt eller parterapi. Psykologiska problem såsom ångest, oro eller negativa tankar om den egna kroppen föreslås bearbetas med kognitiva behandlingstekniker, samtalsstöd eller sexterapi. Speciella åtgärder och material kan behöva utformas för att passa personer med bakgrund i en kultur med en mera restriktiv syn på sexualitet än den som vanligtvis förekommer i Sverige. Svensk cancervård behöver rutiner för att omfatta sexuell och reproduktiv hälsa¹⁹. Flera professioner behöver vara engagerade i området och det finns ett behov av utbildningsinsatser för att träna på att initiera och föra samtal i klinisk praxis.

REFERENSER

- Haddy RI, Haddy TB. (2010). Lifetime follow-up care after childhood cancer. *J Am Board Fam Med*, Sept-Okt;23(5):647-54.
- Varela VS, Zhou ES, Bober SL. (2013). Management of sexual problems in cancer patients and survivors. *Curr Probl Cancer*, 37:319-352.
- Bober SL, Zhou ES, Chen B, Manley PE, Kenney LB, Recklitis CJ. (2013). Sexual Function in Childhood Cancer Survivors: A Report from Project REACH. *J Sex Med*, Aug;10(8):2084-93.
- van Dijk EM, van Dulmen-den Broeder E, Kaspers G J, van Dam EW, Braam KI, Huisman J. (2008). Psychosexual functioning of childhood cancer survivors. *Psychooncology*, 17(5), 506-511.
- Zebrack B J, Foley S, Wittmann D, Leonard M. (2010). Sexual functioning in young adult survivors of childhood cancer. *Psychooncology*, 19(8), 814-822.
- Arden-Close E, Eiser C Pacey A. (2011). Sexual functioning in male survivors of lymphoma: a systematic review (CME). *J Sex Med*, 8(7):1833-41.
- Jonker-Pool G, Van de Wiel HB, Hoekstra HJ et al. (2001). Sexual functioning after treatment for testicular cancer--review and meta-analysis of 36 empirical studies between 1975-2000. *Arch Sex Behav*, 30(1): 55-74.
- Burwell SR, Case LD, Kaelin C et al. (2006). Sexual problems in younger women after breast cancer surgery. *J Clin Oncol*, 24(18): 2815-21.
- Fobair P, Stewart SL, Chang S et al. (2006). Body image and sexual problems in young women with breast cancer. *Psychooncology*, 15(7): 579-94.
- Crawshaw MA. (2013). Psychosocial oncofertility issues faced by adolescents and young adults over their lifetime: a review of the research. *Hum Fertil (Camb)*, 16(1), 59-63.
- Armuan G, Rodriguez-Wallberg K, Wettergren L, Ahlgren J, Höglund M, Enblad G, Lampic C. (2012). Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors. Results of a large survival cohort in Sweden. *J Clin Oncol*, Jun 10;30(17):2147-53.
- Geue K, Richter D, Schmidt R, Sender A, Siedentopf F, Brahler E, Stobel-Richter Y. (2014). The desire for children and fertility issues among young German cancer survivors. *J Adolesc Health*, 54(5), 527-535.
- Elmir R, Schmied V, Jackson D, Wilkes L. (2011). Interviewing people about potentially sensitive topics. *Nurse Res*, 19(1), 12-16.
- Wettergren L, Nilsson J, Jervaeus A, Lampic C, Widmark C, Malmros J, Heyman M, Eriksson LE. (2013). Internet-based focus group discussions are feasible for investigation of sensitive issues among young cancer survivors. *Qual Life Res* 2013; 22, supplement 1:1.
- Elo S, Kyngäs H. (2008). The qualitative content analysis process. *J Adv Nurs*, 62(1), 107-115.
- Jervaeus A. (2014). Being young with a cancer experience. Health-related quality of life with special focus on independence and sexuality (doktorsavhandling). Stockholm: Karolinska Institutet
- Nilsson J, Jervaeus A, Lampic C, Eriksson LE, Widmark C, Armuan G, Malmros J, Marshall Heyman M, Wettergren L. (2014). "Will I be able to have a baby?" – Results from online focus group discussions with childhood cancer survivors in Sweden. *Hum Reprod*, Dec;29(12):2704-11.
- Bober SL, Varela VS. (2012). Sexuality in adult cancer survivors: challenges and intervention. *J Clin Oncol*, Oct 20;30(30):3712-9.
- Park ER, Norris RL, Bober SL. (2009). Sexual Health Communication during cancer care. Barriers and recommendations. *Cancer J*, Jan-Feb;15(1):74-77.

LENA WETTERGREN, DOCENT, UNIVERSITETSLEKTOR, INSTITUTIONEN FÖR NEUROBIOLOGI, VÅRDVETENSKAP OCH SAMHÄLLE, KAROLINSKA INSTITUTET, HUDDINGE.



För relapserade refraktära
Hodgkins lymfom och som tidigare
behandlats med ASCT^{1,2}

75%
ORR

34%
CR

40,5 MONTHS
MEDIAN OS
(95% CI. 28.7 to not estimable)

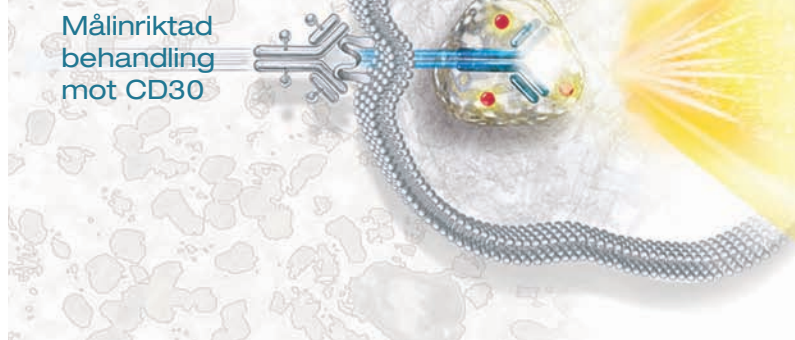
För relapserande refraktära sALCL^{3,4}

86%
ORR

59%
CR

33,4 MONTHS
MEDIAN OS
NOT REACHED
(95% CI. 21.3 to not estimable)

ASCT autolog stamcellstransplantation, ORR overall response rate, CR complete remission, OS overall survival



- Adcetris är det första antikropps-konjugatet (ADC) för CD30+ HL och sALCL.
- Adcetris har effekt för patienter med relapserad refraktär sjukdom.⁵

Referenser:

1. Younes A, et al. J Clin Oncol 2012; 30: 2183-2189.
2. Gopal AK, et al. Poster abstract no. 4382 presented at American Society of Hematology, December 2013, New Orleans, LA, USA.
3. Pro B, et al. J Clin Oncol 2012; 30: 2190-2196.
4. Pro B, et al. Poster abstract no. 1809 presented at American Society of Hematology, December 2013, New Orleans, LA, USA.
5. Adcetris® Summary of Product Characteristics 21 mars. 2014.

Adcetris® (brentuximab vedotin) är ett antikropps-konjugat (ADC) bestående av en monoklonal antikropp riktad mot CD-30. Antikroppen är kovalent bunden till den antimikrotubulära substansen monomethylauristatin E (MMAE). ATC-kod L01XC12, RX, F

Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt CD 30+ Hodgkins lymfom (HL):

1. efter autolog stamcells transplantation (ASCT) eller
2. efter minst två tidigare terapier och när ASCT eller kombinerad kemoterapi inte är ett behandlingsalternativ.

Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt systemiskt storcelligt anaplastiskt lymfom (sALCL)

Varningar och försiktighet: Adcetris® (brentuximab vedotin) ska administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av användning av läkemedel mot cancer. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. **Kontraindikationer:** Kombinerad användning av bleomycin och brentuximab vedotin orsakar pulmonell toxicitet. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Dosering: Den rekommenderade dosen är 1,8mg/kg administrerat som en intravenös infusion under 30 min var 3:e vecka. **Styrkor och förpackning:** 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Förpackning om 1 injektionsflaska. **TLV subvention med begränsning:** Subventioneras som förbehandling för patienter som ska genomgå en allogen stamcellstransplantation om patienten förväntas behöva högst 6 behandlingscykler, samt vid monoterapi. För fullständig information om pris, säkerhetsföreskrifter, kontraindikationer, biverkningar och dosering se www.fass.se. Produktresumé datum: 21 mars 2014.



FRÅN SCHIZOFRENI TILL LEUKEMI

Delad databas i nytt forskningssamarbete ledde till oväntade fynd. I en studie kartlades genetiska data från 12 380 svenskar, 5500 av dessa hade sjukdomen schizofreni. Materialet har nu använts även för att testa hypoteser om förstadium till blodcancer.

Tesen om klonala expansioner som förstadium till cancer kunde bekräftas. **Christina M Hultman**, Professor och **Johan Lindberg**, forskare, Institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska Institutet berättar om studien.

Under snart tio år har vi samlat blodprover på individer med schizofreni och bipolär sjukdom över hela Sverige för genetisk kartläggning. Friska kontroller matchade för ålder, kön och län har deltagit som jämförelsematerial. Det har varit ett äventyr i sig att organisera kontakter med psykiatriska ledningsgrupper i samtliga län, patienter och deras anhöriga samt patientorganisationer. Inte minst har de tiotal sjuksköterskor som åkt runt i landet och träffat samtliga patienter för blodprovstagning haft ett utmanande arbete. De friska kontrollerna har själva gått till sin vårdcentral och lämnat blod. Sammanlagt har ca 5 500 patienter med schizofreni och ca 7000 kontrollpersoner deltagit. Materialet har varit grunden till ett flertal publikationer i Nature. Vi har identifierat nya gener och mutationer associerade med psykisk sjukdom, samt visat att schizofreni är polygeniskt^{1,2}.

VÅR VÄG TILL FORSKNING OM LEUKEMI
Vi och vår samarbetspartner i Boston förstod i efterhand att materialet också erbjöd en unik möjlighet att testa hypo-

teser om förstadium till blodcancer. Vår partner har tidigare genomfört genetisk testning av de gener som ger upphov till proteiner, exomsekvensering. Tidiga mutationer finns sannolikt långt innan sjukdomen ger kliniskt relevanta symptom. Exomsekvenseringen gjorde att vi kunde spåra klonala expansioner (klonal hematopoies) i blodet, med hypotesen att dessa var förstadium till cancer.

Ett av våra forskningsfokus var samtidig somatisk sjuklighet vid schizofreni. I vårt material har vi därför också uppgifter från patientregistret om dödsorsak och diagnoser från öppen- och slutenvård mellan 1965 och 2012. Vår studiegrupp var i genomsnitt ca 55 år vid blodprovstagningen och vi hade möjlighet att följa deltagande individers hälsa två till sju år efter DNA-provet.

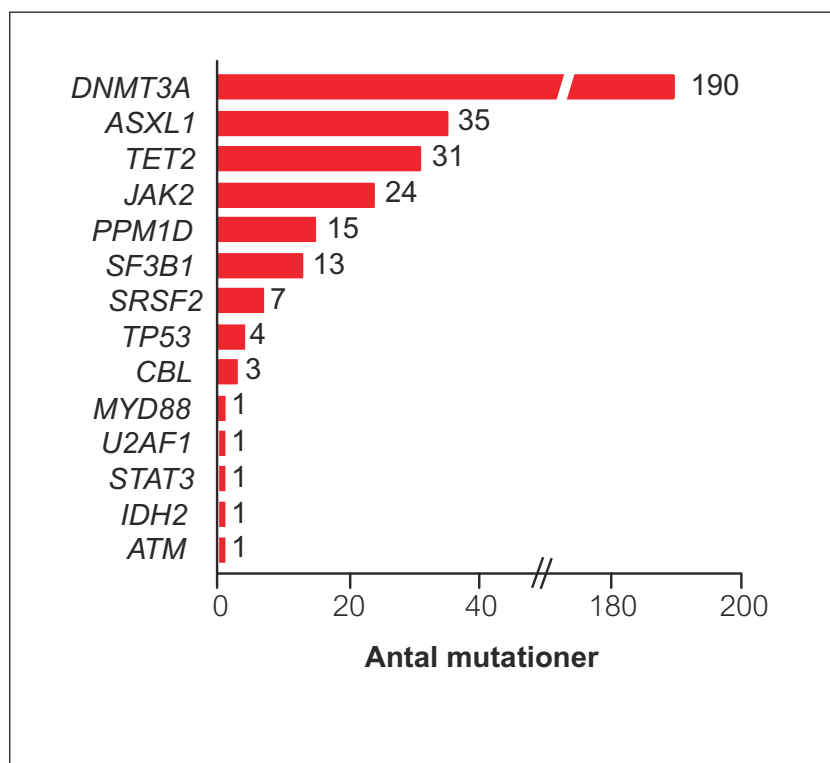
KARAKTÄRISTISKA MUTATIONER OCH KANDIDATDRIVERS FÖR KLONAL HEMATOPOES

I den aktuella studien användes DNA från 12 380 svenskar. Alla proteinkodande gener analyserades. Vi kunde direkt identifiera förekomsten av somatis-

ka förändringar på populationsnivå. Noggrannare analyser visade att dessa somatiska mutationer var koncentrerade till en handfull gener vilka sedan tidigare var associerade med cancer. Fyra gener (DNMT3A, TET2, ASXL1, PPM1D) hade disproportionellt högt antal somatiska mutationer. Tre av dessa är kända epigenetiska regulatorer⁴ vilka också innehöll mutationer som visats vid blodcancer⁵. PPM1D, en regulator av TP53, har tidigare kopplats till icke-hematologisk cancer. Tolv av de 15 observerade proteinförstörande mutationerna förekom i den sista exonet, ett mönster som tidigare beskrivits för solida tumörer.

KLONAL HEMATOPOES OCH HÖG ÅLDER

Bland deltagare yngre än 50 år förekom klonal hematopoies betydligt mer sällan (0.7%) än bland deltagare över 65 år (5.7%). Detta potentiella förstadium visade sig alltså bli allt vanligare med högre ålder och vi fann en tydlig åldersgradient för dem med somatiska mutationer i både kända och okända cancergener.

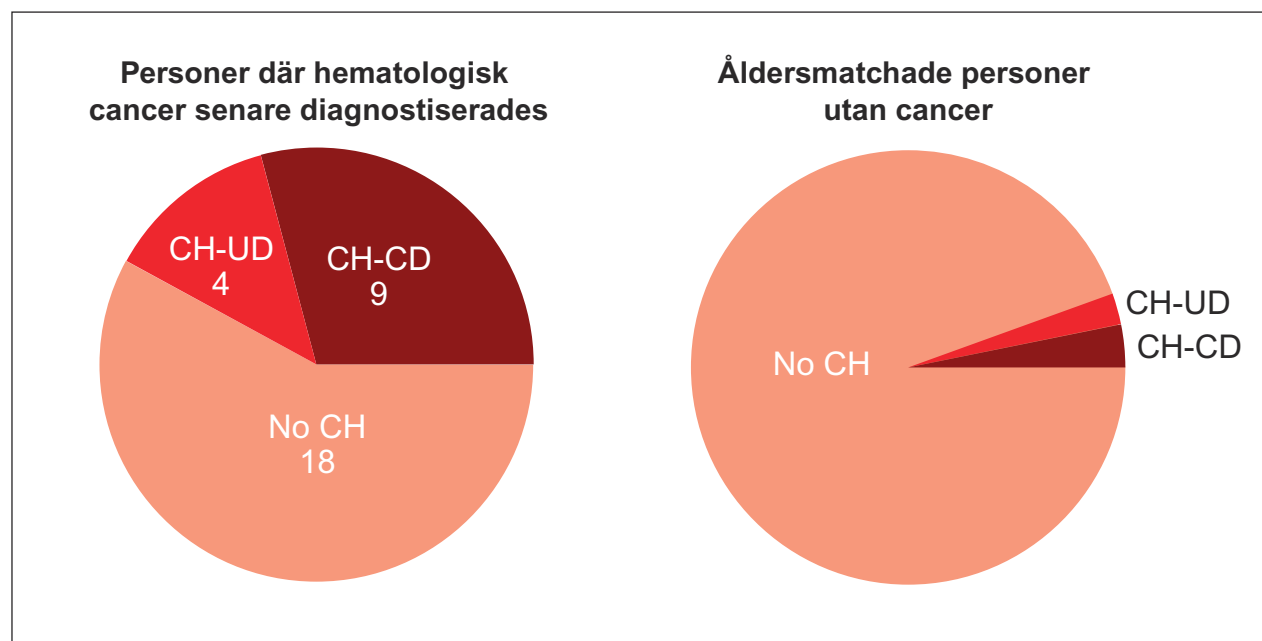


Blodcancer-relaterade mutationer som förekom bland studiepersonerna 6 månader till 7 år innan diagnos.

KLONAL HEMATOPOES OCH INSJUKNANDE/DÖD I HEMATOLOGISK CANCER

Av de 31 deltagare som erhöll en diagnos av hematologisk blodcancer, mer än sex månader efter DNA-samplingen hade 42% klonal hematopoies i sitt ursprungliga DNA prov. Klonal hematopoies var alltså kraftigt associerat med risk för hematologisk blodcancer (hazard ratio 12.89, CI, 5.78–28.72). Det stämmer

”Det stämmer med teorin att de klonala expansionerna vi kunde upptäcka genom exomsekvensering var förstadium till cancer.”



Ca 40% av blodcancerfallen kunde förutses.

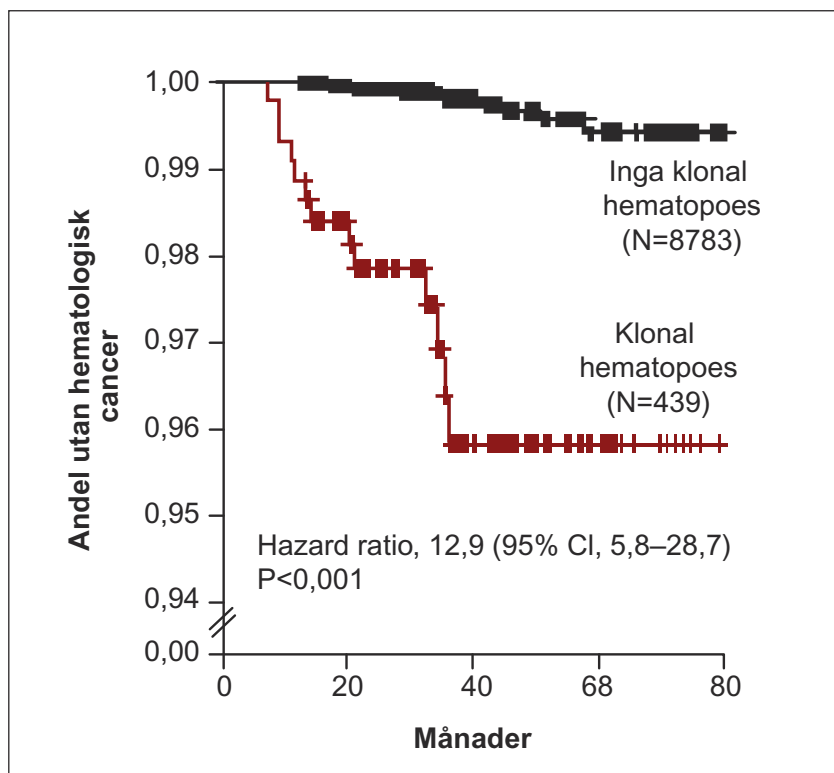
med teorin att de klonala expansionerna vi kunde upptäcka genom exomsekvensering var förstadium till cancer. Överlevnaden hos individer med klonal hematopoies var också signifikant lägre (hazard ration for death, 1.4; 95% CI,

1.0-1.8). Individer med klonala expansioner i blodet har generellt sett fem procents risk att utveckla någon form av hematologisk cancer inom fem år. Diagnostiska benmärgs-biopsier kunde undersökas för två individer vilket konfirmerade

att mutationerna från det tidigare DNA-provet gav upphov till cancer.

HUR KLONAL HEMATOPOES UPPSTÅR

De mutationer vi kunde identifiera antas uppstå slumpmässigt i blodstamceller.



Klonal hematopoies är en stark riskfaktor (>10x risk) för senare blodcancer.

Mutationer som ger en snabbare celledning kommer över tid att leda till att den muterade cellen tar över och står för en stor del av cellerna i den drabbade individens blod. Vi tror att dessa tidiga mutationer kan vara överksambara tills en "kompletterande" mutation i samma cell driver den till att bli en fullt utvecklad cancer. Parallellt med vår studie⁵ i New England Journal of Medicine publicerade en annan grupp⁶ förvånansvärd likartade resultat på en kohort insamlad för diabetesforskning.

IMPLIKATIONER

Premaligna genetiska markörer kan alltså upptäckas genom att sekvensera DNA från blod. Detta ger nya möjligheter till tidig upptäckt av leukemi, lymfom och

myeloplastiskt syndrom. Ytterligare forskning kommer dock att krävas för att utvärdera den kliniska nyttan av att testa personer för premalignt stadium. Idag saknas behandling för att påverka klonala expansioner i övrigt friska personer.

Ur svenskt perspektiv är budskapet också att det är viktigt att samla och dela stora databaser med genetisk information i nya samarbeten för sjukdomar som de kanske inte ursprungligen varit insamlade för. Ur etisk synpunkt kan man för att underlätta gemensamt utnyttjande av genetiska data över olika forskningsområden i samtycket aktivt tillfråga forskningspersoner om tillåtelse att använda deras uppgifter för andra utfall.

REFERENSER

1. A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. Purcell SM et al. Nature. 2014 Feb 13;506(7487):185-90. DOI: 10.1038/nature12975.
2. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Nature. 2014 Jul 24;511(7510):421-7. DOI: 10.1038/nature13595.
3. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. Ley TJ, Ding L, Walter MJ, et al. New England Journal of Medicine, 2010;363:2424-33.
4. The role of mutations in regulators in myeloid malignancies. Shih AH, Abdel-Wahab O, Patel JP, Levine RL. Nat Rev Cancer 2012;12:599-612.
5. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence, Genovese, G et al., New England Journal of Medicine, Online First November 26, 2014, DOI: 10.1056/NEJMoa1409405.
6. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes", Jaiswal, S et al., New England Journal of Medicine, Online First November 26, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1408617

SAMMANFATTNING

- **Klonal hematopoies ökar linjärt med åldern och är relativt vanlig i 65-70-årsåldern**
- **Klonal hematopoies ökar kraftigt risken för senare blodcancer**
- **Mutationer i de epigenetiska regulatorerna DNMT3A, ASXL1, TET2 kan vara tidiga, initierande faktorer i cancerutveckling**

CHRISTINA M HULTMAN, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK EPIDEMIOLOGI OCH BIOSTATISTIK, KAROLINSKA INSTITUTET, CHRISTINA.HULTMAN@KI.SE



JOHAN LINDBERG, FORSKARE, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK EPIDEMIOLOGI OCH BIOSTATISTIK, KAROLINSKA INSTITUTET, JOHAN.LINDBERG@KI.SE



Nya läkemedel inom cancervården blir allt mer specifika och därmed effektivare. Men det krävs ofta en molekulärgenetisk analys för att identifiera vilka patienter som har nytta av den kostsamma och verkningsfulla behandlingen. Små förändringar på DNA- och kromosomnivå får stora konsekvenser för patientens behandlingsval och nu öppnas dörren för ännu effektivare analys-tekniker som en viktig pusselbit för en effektivare cancersjukvård.

Vid klinisk molekulär patologi (KMP) på Sahlgrenska universitetssjukhuset (SU) görs dessa analyser, nu med nya tekniken "Next Generation Sequencing" (NGS). KPM är ett litet lab med stor kapacitet och en del är den laboratoriemedicinska verksamheten vid Klinisk patologi och genetik på SU. Uppdragsgivare är kliniker och mottagningar inom bassjukvård och högspecialiserad vård inom främst Västra Götalandsregionen (VGR), med 1,6 miljoner invånare. Här ansvarar man för molekulär karaktärisering av majoriteten av alla solida tumörer inom VG-regionen.

- De flesta nya fall inom regionen, med bröstcancer, koloncancer, lungcancer och malignt melanom m.fl. kommer till

KLINISK MOLEKYLÄR PATOLOGI



— *en viktig partner i framtiden*

vårt laboratorium för analys. Men labbet är inte stort med sina 3,7 laborativa tjänster. Idag är vi fyra BMA, två molekulärgenetiker och två patologer som arbetar här, berättar Carola Andersson molekulärbiolog, Drift- & Utvecklingsansvarig vid KMP.

På Sahlgrenska har antal analyser ökat med ca 10 % per år, de senaste fem åren och man kör fler analyser och undersökningar per remiss.

- Detta hör ihop med att det kommer nya molekulära behandlingar för olika cancerformer. Dessa målinriktade läke-



cancersjukvård

medel kräver att vi gör molekulärgenetisk analys och individ-profilering för att se vilka patienter som kommer svara på behandlingen. Det kan vara specifika genamplifieringar, till exempel HER2 i bröstcancer eller mutationer i specifika ge-ner, exempelvis EGFR i lungcancer. Ibland betyder mutation

LITE ANALYSSTATISTIK FRÅN KMP:
Antalet analyser har ökat med 600-800%
på 10 år

- Totalt drygt 1400 analyser/år (ca 15/v)
- ISH: 520
- Sanger-sekvens: 170
- Allel-specifik PCR: 700
- RT-PCR (från RNA för fusionsgener): 55



Ovan till höger: Carola Andersson

att patienten förväntas svara på behandling, andra gånger inte. Allt beror på samspelet mellan gen, typ av mutation och läkemedel. Behandlingarna är dyra men ger ökad överlevnad, ofta höjd livskvalitet samt få biverkningar. Men de är totalt verkningslösa för fel patient, säger Fredrik Enlund, Docent och enhetschef, Genanalys och Cytogenetik.

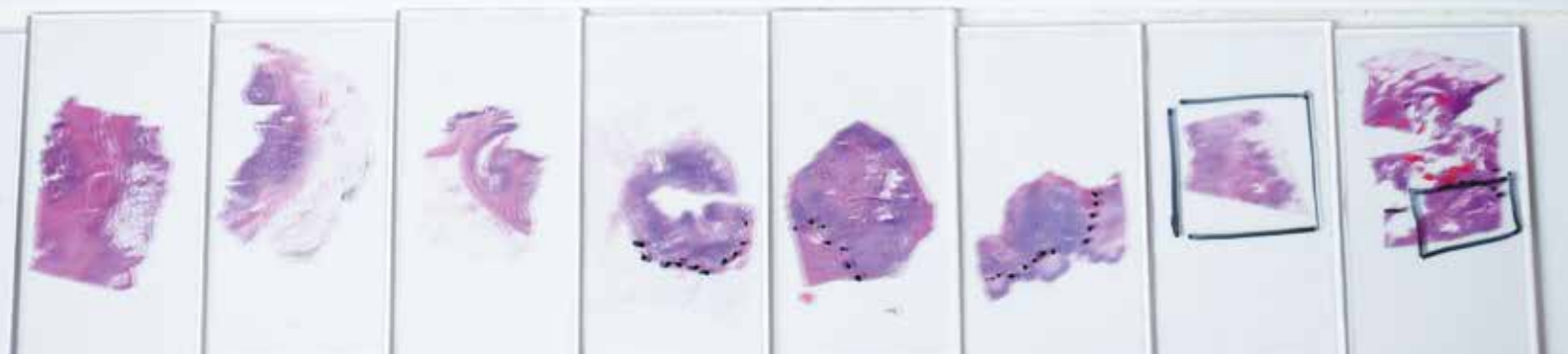
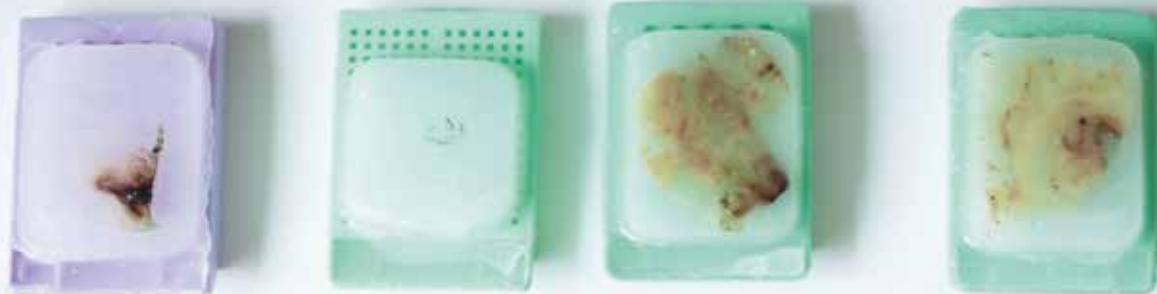
KMP - ETT DIAGNOSTISKT TEAM

Det är av stor vikt att kompetens inom molekylär patologi finns genom hela analyskedjan. Både patologer och laboratoriepersonal måste samspela utifrån sina roller i analysprocessen, både tekniskt och medicinskt och ha relevanta kunskaper om den medicinska frågeställningen, den morfologiska basen för definition av relevant provmaterial, och molekylärbiologisk förståelse av analysmetoden.

- När i processen molekylär analys kommer in är olika. Det finns alltmer standardiserade paket som körs i samband

"På de 1000-delsmillimeter-tunna snitt med biologiskt material kanske bara en ytterst liten del innehåller cancerceller"

med diagnostik (reflextestning) vid till exempel bröstcancer och lungcancer. Det är naturligtvis bättre ju tidigare vi kommer in, då finns möjligheten att snabbt sätta in behandling om patienten försämrats. Idag kostar en molekylär profilering ca 5000-10 000 sek, och jämfört med den målinriktade behandlingen, som inte sällan kostar 300 000-400 000 sek, är kostnaden relativt låg, säger Anders Edsjö, patolog och äm-





nesansvarig för molekylär patologi vid Klinisk patologi och genetik, SU.

Gången från beställning till ett svar från KMP kan se olika ut. Det handlar om veckoarbetsrutiner och preparationsbehandlingar. Som snabbast kan hantering gå på två dagar, men i regel tar det mellan 4-8 arbetsdagar.

TUMÖRCELLSHALTEN ÄR AVGÖRANDE

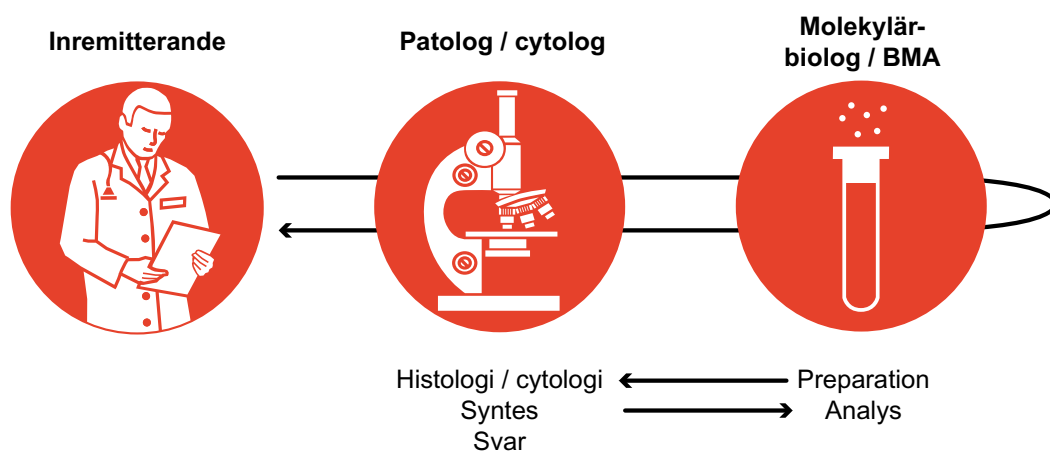
- Efter att patologen, vid första analysen, sett att det finns tumörceller i provet så tar vi fram paraffinklossen med patientens material igen, skär ett ytterst tunt snitt och extrahe-

rar DNA och utför den molekylärpatologiska undersökningen, säger Fredrik Enlund.

Tumörcellshalten i den vävnad som används för DNA-extraktion är av avgörande betydelse för att en mutation ska kunna påvisas.

- Att upptäcka en förvärvad mutation i tumörceller försvåras alltid av utspädning med omuterat DNA från genetiskt normala celler i och omkring tumören. Så på de 1000-delsmillimeter tunna snitt med biologiskt material kanske bara en ytterst liten del innehåller cancerceller, säger Carola Andersson.

KMP - ETT DIAGNOSTISKT TEAM



FRÅN DNA TILL ANALYSSVAR

För att få ut DNA eller RNA som sedan skall undersökas behövs ett rent manuellt mekaniskt handarbete där parafinbäddade klossar med vävnad snittas tunt. Detta moment är tidskrävande och kräver hög precision och skiljer lab som KMP från andra kliniska molekylära lab.

- Vi har alla förändringar i våra gener men bara vissa ger upphov till cancer. Förändringar kan ses som dubbeltoppar i en sangersekvens, eftersom vi har en normal del och en förändrad, och kallas då heterozygot förändring. Förändringar kan vara att det saknas en bit av genen, har tillkommit en bit av genen eller att en enskild nukleotid har bytts ut. För att detektera eventuella förändringar är det viktigt att hantera preparatet korrekt och försöka utesluta normal vävnad, annars är risken att man missar dem. Sedan är det lika viktigt med analysen och efterarbetet, det vill säga att kunna tolka resultatet korrekt, säger Carola Anderson.

DIAGNOSTISKA- OCH BEHANDLINGSVÄGLEDANDE UNDERLAG

De poängterar att alla laboratorier är serviceenheter och att det således inte är de som bestämmer vilken behandling som skall ges, utan det gör behandlande läkare.

- Vår roll i processen är, utöver att få fram molekylär information, att tolka de fynd vi ser och göra en värdering av fyndens betydelse i förhållande till övriga fynd och till den kliniska frågeställningen. Sedan lägger vi stor vikt vid att hitta informativa och väl avvägda svar för att underlätta ett behandlingsbeslut. Vi ger samtidigt en del av den information som behövs för valet av behandling för den enskilda patienten, säger Anders Edsjö

KMP i Göteborg är med i ett nätverk av nationella molekylär patologiska enheter - Svensk Molekylär Patologi (SMP). Nätverket syftar till att ha ett aktivt informationsutbyte om analystekniker, kvalitetssäkring och inte minst samordning av analyser kring udda tumörtyper eller "svåra fall" som behöver verifieras mellan laboratorium.

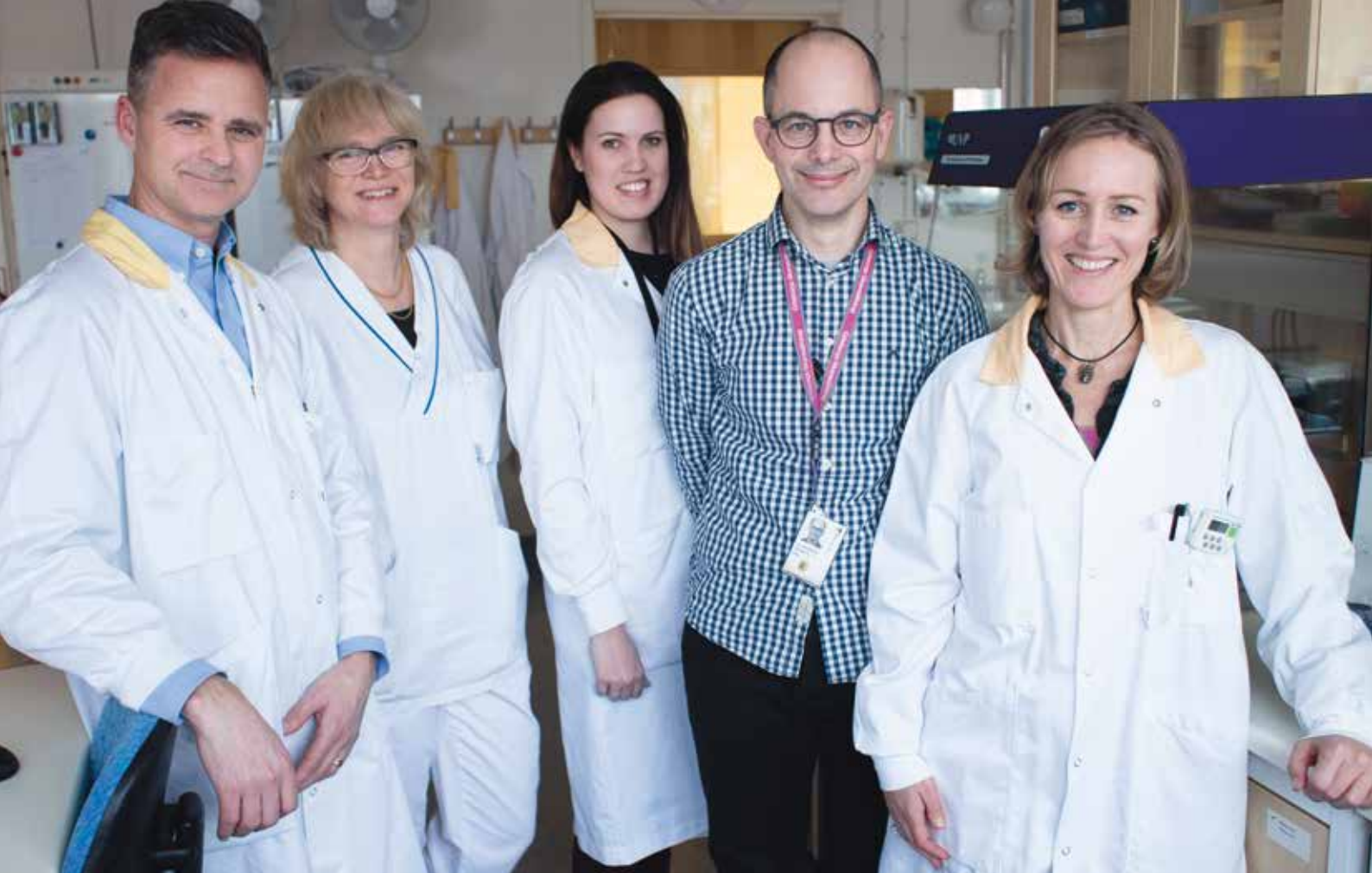
- Nätverket är en enorm styrka och har lett till att vi inom Sverige har en väl fungerande molekylärpatologi" – säger Fredrik Enlund.

NYA TEKNIKER ÖPPNAR FÖR FÖRFINAD KARTLÄGGNING AV PATIENTENS TUMÖR-DNA

I samband med att molekylär testning blivit en allt viktigare del av diagnostiseringen av cancerpatienter, så har genetisk mutationsanalys med så kallad "Next Generation Sequencing" (NGS) inneburit en oändlighet av nya möjligheter. Med ökad precision får kliniska laboratorier nu möjlighet att studera vårt biologiska system på en nivå som inte varit möjlig tidigare.

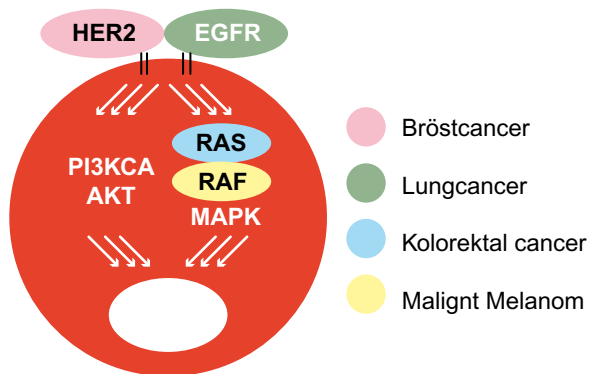
- Det är ett stort tekniskskifte med de nya mutationsplattformarna vilket innebär att vi kan undersöka flera cancergener samtidigt. På KMP analyseras idag 22 gener. Varje chip kan analysera tumörmaterial från 8 patienter på 92 olika positioner istället för som tidigare bara en person på en position.





Fredrik Enlund, Christina Ekviden, Josefin Andersson, Anders Edsjö och Carola Andersson.

PREDIKTIV PATOLOGI



Vi kan analysera mycket flera gener och behöver mindre material det vill säga mindre patientvävnad. Detta kan bespara patienten ytterligare provtagningar, säger Carola Andersson.

NGS ETT BIOLOGISKT KRETSKORT

NGS-tekniken används redan i dag för klinisk diagnostik på flera ställen i Europa – och har succesivt börjat implementeras på svenska laboratorier inom klinisk molekylär patologi och i år har enheten för klinisk molekylär patologi (KMP) på Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg startat sina första kliniska körningar med den nya NGS-tekniken.

- I USA räknar man med att majoriteten av all sekvensbaserad diagnostik redan idag ligger på någon form av NGS-plattform. I Sverige arbetar alla laboratorier inom vårt na-

tionella nätverk SMP med NGS i kliniken eller med validering och uppsättning av tekniken för kliniskt bruk, säger Anders Edsjö.

INSAMLING AV GENETISK DATA – ETT NATIONELLT PROJEKT

För att kunna samla all genetisk data bl.a. från nya NGS-tekniken och koppla den till behandlingsresultat pågår nu ett nationellt projekt, finansierat av Statens Kommuner och Landsting (SKL) och de sex regionala cancercentrum (RCC). Här ska man inledningsvis börja samla och koppla lungcancerdata från genetiska biomarkörer och klinikdata i den s.k. INCA-databasen.

- Det blir ett viktigt steg för att på sikt förstå kopplingen mellan genetiska mutationer och effekt av specifika målstyrda behandlingar – säger Fredrik Enlund.

MOLEKYLÄRPATOLOGIS ROLL - GE VÄGLEDANDE

UNDERLAG

Behovet av att kunna utföra snabba analyser har ökat de senaste åren. Det händer att KMP får akuta förfrågningar från onkologer med svårt sjuka patienter som inte längre svarar på sin medicin och där det är väldigt bråttom att göra en mutationsanalys och få fram exakt genotyp för att se om patienten tillhör den grupp som svarar på en tillräknt målstyrd behandling. Många av preparaten har en direkt effekt på patientens tillstånd. Blir väntan på analysen för lång kanske patienten hinna avlida innan analysen är utförd. Men en akut analysverksamhet ställer förstås ökade krav på bemanning inom verksamheten.

FRAMTIDEN SER LJUS UT

Behovet av molekylärgenetisk analys innan val av behandling har blivit ett krav före ordination av många nya cancerläkemedel som snart når marknaden. Så verksamheten tros expandera framöver och flera olika yrkeskategorier behövs som; patologer, molekylärgenetiker, biomedicinska analytiker och även bioinformatiker. I dagarna anställs den första bioinformatikern, som kommer att hantera den stora mängd data som genereras dagligen, speciellt nu med den nya NGS-tekniken.

- Bioinformatikern kommer att fungera som ett brohuvud för en växande bioinformatik, sätta upp systemanalys och lagring av data, samt samordna vår verksamhet med den vid övriga kliniker som sysslar med liknande verksamhet som vår. Bioinformatiken kommer också vara en viktig del av det nya labmedicinska centrumet som planeras och är ett gemensamt projekt mellan Sahlgrenska sjukhuset och Göteborgs universitet. säger Anders Edsjö.

- Vår verksamhets uppdrag är att besvara frågeställningar som uppkommer inför behandlingsbeslut. Men många av oss är även engagerade inom forskningen och jag tror att det är en viktig aspekt att hela tiden vara uppdaterad och även att vara en del av utvecklingen av de nya analyser som vi ser kommer att behövas, säger Anders Edsjö.

De menar att klinisk molekylär patologi kommer få en allt viktigare roll i rutindiagnostiken av solida tumörer. Och i takt med att kunskapen växer när det gäller molekylära för-

FRAMTIDA DIAGNOSTIK

- Flera mutationsanalyser på flera gener för olika typer av maligniteter
- Behov att kunna analysera nya typer av förändringar (t ex metyleringar/acetyleringar, miRNA)
- Studera genetiska uttrycksmönster (cellsignalvägar) & bioinformatik
- Rutinmässig, tidig genetisk karakterisering vid diagnos

ändringar i cellerna kommer molekylärbiologisk diagnostik även kunna bidra med värdefull differentialdiagnostisk information. Men utveckling kräver interaktion mellan människor med samma mål och från många olika specialiteter och områden samt förstås laborativa resurser.

SUSANNE WESTERGREN
MEDICINJOURNALIST OCH SKRIBENT

FOTO: ANDERS DEROS



Kostnadsfria instruktionsfilmer för dig och dina patienter

www.medicininstruktioner.se



Pålitligt stöd i din kliniska vardag
24 timmar om dygnet – alla dagar i veckan



En samverkansmodell för utveckling och introduktion av **NYA LÄKEMEDEL**



Det tar lång tid att utveckla nya läkemedel och göra dem tillgängliga för patienter. Stegvist godkännande kan ge tidigare tillgång till läkemedel för de patienter som har de mest uttalade medicinska behoven och en strukturerad uppföljning som ger bättre möjlighet till kunskapsuppbyggnad. I den här artikeln beskriver läkaren **Bror Jonzon**, ämnesområdesansvarig för farmakoterapi vid Läkemedelsverket, arbetet med att utveckla konceptet med stegvist godkännande.



Utvecklingstiden för nya läkemedel är lång. Både de forskande läkemedelsföretagen, patienter/patientorganisationer och vårdprofessionerna har tagit olika initiativ för att försöka korta ledtiderna för utvecklingen av nya läkemedel. Det gäller alla steg från projektstart, ansökan om godkännande, till marknadsföringstillstånd och till dess att läkemedlet kommer till användning. Regulatoriska myndigheter

har på olika sätt försökt hitta former för att tillmötesgå dessa behov. Konceptet med stegvist godkännande bygger vidare på sådana tidigare regulatoriska initiativ.

Regeringen uppdrog i december 2013 till Läkemedelsverket, inom ramen för den nationella läkemedelsstrategin (NLS), att i samråd med Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) och Sveriges Kommuner och Landsting

(SKL) studera olika internationella initiativ och processer för att stegvis godkänna och prissätta nya läkemedel. I uppdraget har också ingått att överväga en gemensam nationell position och föreslå åtgärder som bidrar till att processen utvecklas, samt bedöma om den är förenlig med det europeiska regulatoriska systemet. En analys av hur stegvist godkännande kan komma att påverka processen för ordnat införande av nya läkemedel har också gjorts.

Uppdraget har genomförts som en av 39 aktiviteter inom den nationella läkemedelsstrategin (NLS), en nationell kraftsamling kring prioriterade förbättringsområden inom läkemedelsområdet som startade 2011 och samordnas av CBL-kansliet (Centrum för bättre läkemedelsanvändning) på Läkemedelsverket.

RUNDABORDSKONFERENS

Med anledning av uppdraget anordnade Läkemedelsverket en rundabordskonferens i London i början av 2014. På konferensen deltog regulatoriska representanter för de nationer som tagit en ledande roll i utvecklingen av stegvist godkännande. Syftet med mötet var att få en aktuell överblick över pågående internationella initiativ.

Det finns ett etablerat internationellt nätverk – Newdigs (New drug development paradigms) – som varit starkt pådrivande för utvecklingen. I nätverket finns representanter för vissa myndighe-

ter och andra aktörer inom läkemedelsutveckling. Man har haft återkommande informella möten med läkemedelsföretag för att diskutera alternativa utvecklingsplaner för pågående läkemedelsprojekt. På så sätt har man kunnat diskutera och vidareutveckla konceptet.

Sedan början av 2014 är det den regulatoriska europeiska samarbetsorganisationen EMA (European Medicines Agency) som leder utvecklingen av konceptet. I mars 2014 påbörjade EMA en pilotverksamhet för stegvist godkännande (adaptive licensing). Sverige företräds i pilotverksamheten av Läkemedelsverkets representanter i Scientific advice working party (SAWP). Även TLV har möjlighet att delta.

"Stegvist godkännande är den svenska termen för det engelska adaptive licensing, adaptive pathways, progressive licensing eller staggered approval. Begreppen är utbytbara och motsvarar det som i denna artikel kallas stegvist godkännande."

Dessutom har Sverige engagerat sig i Newdigs-samarbetet där man nu fokuserar på att bättre använda kunskapen från uppföljning av läkemedel efter godkännande.

STEGVIST GODKÄNNANDE

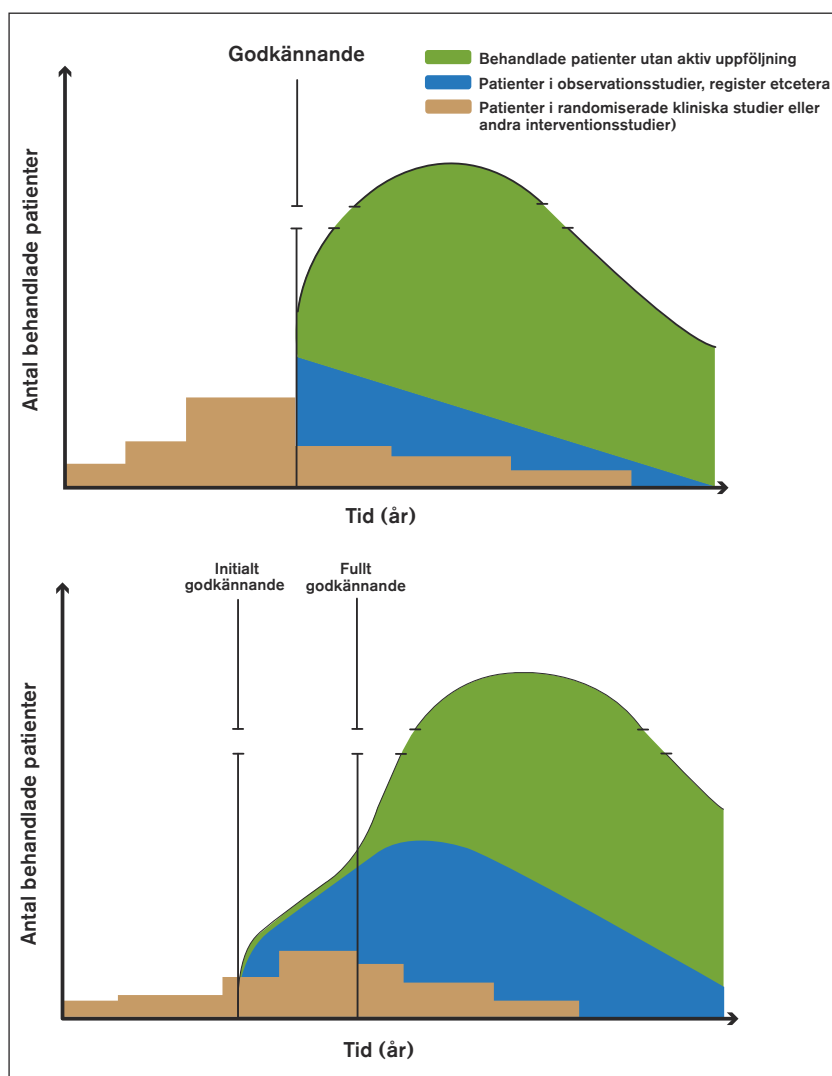
Stegvist godkännande är den svenska termen för det engelska adaptive licensing, adaptive pathways, progressive licensing eller staggered approval. Begreppen är utbytbara och motsvarar det som i denna artikel kallas stegvist godkännande.

Adaptive licensing har av Eichler och medarbetare (CPT, 2012) definierats som: "a prospectively planned, adaptive approach to regulation of drugs and biologics. Through iterative phases of evidence gathering to reduce uncertainties followed by regulatory evaluation and license adaption, adaptive licensing seeks to maximize the positive impact of new drugs on public health by balancing timely access for patients with the need to assess and provide adequate evolving information on benefits and harms so that better-informed patient-care decisions can be made".

Definitionen betonar att det är en anpassningsbar utvecklingsmodell med återkommande informationsinsamling och stegvisa godkännanden som vill få en optimal avvägning mellan tidig tillgång till ett läkemedel mot graden av kunskap om läkemedlet. Konceptet illustreras i figur 1.

Ovanstående definition av adaptive licensing fångar dock inte hela innebörden i konceptet stegvist godkännande. Samtliga benämningar för processen har sina tillkortakommanden.

Benämningen stegvist godkännande leder lätt tankarna till att konceptet endast handlar om en successiv utökning av godkända indikationer/indikationsområden för nya läkemedel. Nu används allt mer begreppet medicines adaptive pathways (to patients) (MAP(P)s). I pathway-begreppet inryms de komponenter som rör prismodell, införande och upp-



Figur 1. I dag växer antalet patienter kraftigt efter godkännandet men denna läkemedelsbehandling bidrar i begränsad omfattning till ytterligare kunskap om läkemedlet. Med stegvist godkännande ökar antalet patienter mer kontrollerat efter ett initialt tidigt godkännande och patientdata från den kliniska verksamheten samlas inför nästa steg. Figuren är anpassad efter Eichler et al, 2012.

ACT IN TIME

Vid mCRC:

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

Vid GIST:

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

a. Metastaserad kolorektal cancer.
b. Gastrointestinal stromatumör.

Stivarga (regorafenib) 40 mg filmdragerad tablett. **Rx. Indikationer:** Stivarga är indicerat för behandling av vuxna patienter med: - metastaserad kolorektal cancer som tidigare har behandlats med, eller inte anses vara lämpade för, tillgängliga behandlingar. Till dessa hör fluoropyrimidinbaserad kemoterapi, anti-VEGF-behandling, och en anti-EGFR-behandling. - icke resektabla eller metastaserande gastrointestinala stromacellstumörer (GIST) som har progredierat under eller varit intoleranta mot tidigare behandling med imatinib eller sunitinib. **Varning och försiktighet:** Hand-fot-hudreaktion, fatigue, illamående, diarré och hypertoni är de vanligaste biverkningarna med Stivarga. Allvarliga biverkningar av Stivarga är blödningar, leverpåverkan, gastrointestinal perforation, myokardischemi- och infarkt. **Farmakoterapeutisk grupp:** Cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinas-hämmare, ATC-kod: L01XE05 **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Läs produktresumén för fullständig information. **Pris:** Stivarga ingår ej i läkemedelsförmånen. **Kontaktuppgifter:** Bayer AB, Box 606, 169 26 Solna, tfn 08-580 223 00. **Datum för senaste översyn av SPC:** juli 2014. För övrig information se www.fass.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

L.SE.08.2014.1350

Referenser: 1. Stivarga produktresumé, 2014. 2. Grothey A et al. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):303–12. 3. Li et al. Annals of Oncology 25 (2):ii105–ii117, 2014 doi:10.1093/annonc/mdl193.232. 4. De Wit M. et al. Support Care Cancer (2014) 22:837–846. 5. Van Cutsem E et al. Ann Oncol (2014) 25 (suppl 3): iii1–iii9. 6. Demetri G. et al. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):295–302. 7. Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii21–iii26, 2014.

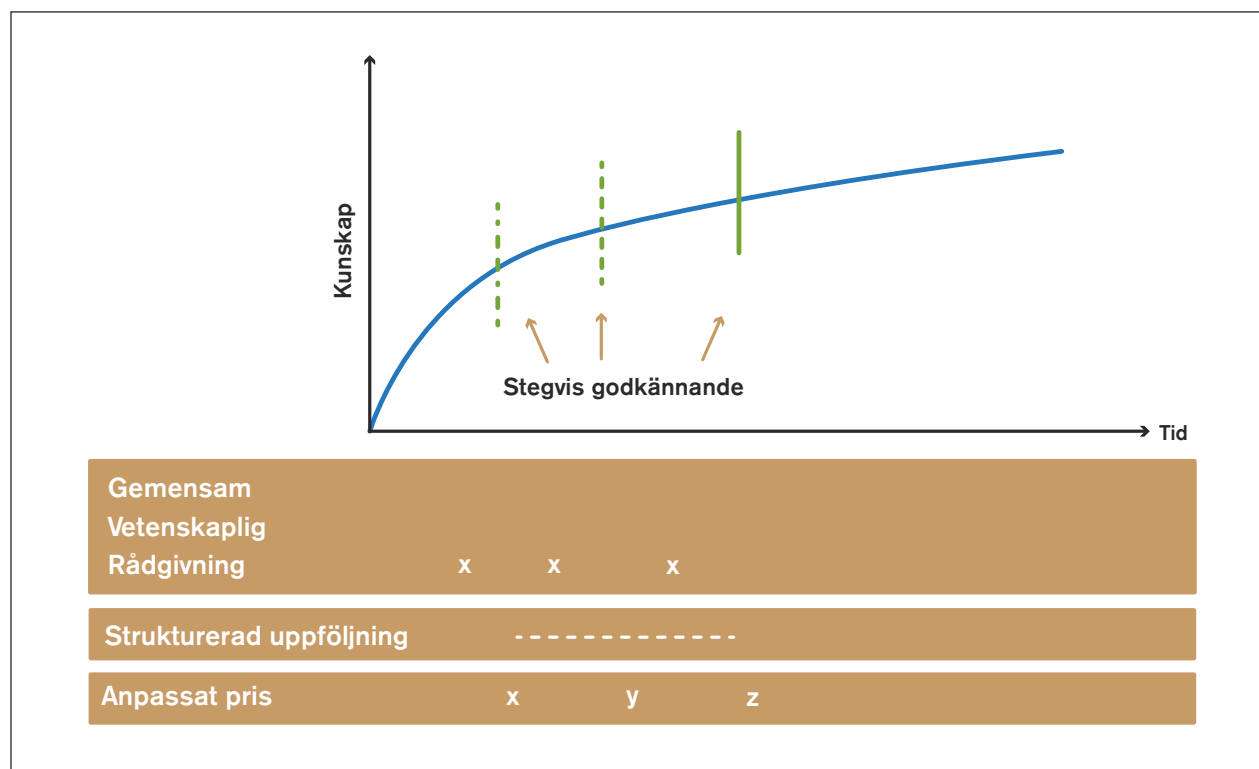


Bayer HealthCare

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

Stivarga®
(regorafenib) tablets

••• stegvist godkännande



Figur 2. Processen för stegvist godkännande illustrerat över tid med kunskapsuppbyggnad och utökning av indikation med stegvisa regulatoriska godkännanden. I den nedre delen beskrivs hur utvecklingen planeras genom upprepade gemensamma vetenskapliga rådgivningar som inkluderar fler aktörer och som startar tidigt under den kliniska utvecklingen, samt en fortsatt kunskapsuppbyggnad genom strukturerad uppföljning och prisanpassning vid upprepade tillfällen baserat på överenskommen prismodell och den ökade kunskap som genereras.

följning. Inom EMA kommer begreppet adaptive pathways att användas.

Det finns i dag inga regulatoriska hinder för stegvist godkännande och införande av nya läkemedel. Det är redan i dag vanligt att indikationer och användningsområden utvidgas stegvis under ett läkemedels livscykel. Exempel på möjligheter som finns inom det regulatoriska systemet är godkännande beviljat med vissa specifika villkor (conditional marketing authorisation), riskhanteringsplan med PASS och PAES (post-authorization safety/efficacy studies), periodisk säkerhetsuppföljning, förnyelse och compassionate use-program. Flera av dessa möjligheter kan bli aktuella vid stegvist godkännande.

GRUNDLÄGGANDE KOMPONENTER FÖR STEGVIST GODKÄNNANDE

- Återkommande gemensamma regulatoriska och hälsoekonomiska vetenskapliga rådgivningar med möjlighet för flera aktörer att delta.
- Strukturerad uppföljning och återkommande utvärdering av effekt och sä-

kerhet i klinisk praxis som bygger på ordnat införande och genererar data (i exempelvis kvalitetsregister) som är användbara ur ett regulatoriskt och hälsoekonomiskt perspektiv.

- Konceptet bör vara förenat med en flexibel prismodell med möjlighet att anpassa priset under läkemedlets livscykel för att skapa incitament och förbättrad kostnadseffektivitet.

Figur 2 visar en schematisk bild av de grundläggande komponenterna för stegvist godkännande över tid.

Vetenskaplig rådgivning

För att förbättra möjligheterna för patienter med de mest uttalade medicinska behoven att få tillgång till nya läkemedel tidigare är det viktigt att flera parter involveras tidigt. Det kan förutom företaget och myndigheterna gälla betalningsansvariga, specialistläkarföreningar, registerföreträdare och patientråd/patientföreträdare.

I den tidigaste fasen av stegvist godkännande kan det bli en utmaning att

involvera parter på nationell nivå på ett meningsfullt sätt då den tidiga dialogen av stegvist godkännande för nya läkemedel sker på Europainivå.

Vetenskaplig rådgivning från regulatoriska myndigheter är en redan etablerad verksamhet i flera EU-länder (inklusive Sverige), och gemensam rådgivning från en regulatorisk myndighet (LV) och en subventionsmyndighet som bedömer hälsoekonomiska beslutsunderlag (TLV) är också en redan etablerad verksamhet i bland annat Sverige. Detta skulle kunna vara en struktur att bygga vidare på nationellt för att stödja utvecklingen.

Strukturerad uppföljning

Stegvist godkännande både kan och bör samordnas med processen för ordnat införande av nya läkemedel. Ordnat införandeprocessen har utvecklats i ett angränsande projekt inom nationella läkemedelsstrategin (NLS 6.1). Vid ordnat införande utvecklas projektspecifika uppföljningsprotokoll som kan adressera angelägna uppföljningsfrågor om effekt och säkerhet i klinisk verklighet.

Djup respons är en viktig prognostisk markör och bör vara ett mål vid behandling av multipelt myelom¹



Djupare grad av respons har visats ge längre sjukdomsfri och total överlevnad²

- CR korrelerar med längre total överlevnad²
- Melfalan, i kombination med bortezomib bör vara en standardkombination vid initial behandling av äldre myelompatienter²

1. Chanan-Khan AA and Giralt S. Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents. J Clin Oncol. 28(15):2612-24.

2. Mateos MV, et al: " GEM 2005 trial update comparing VMP/VTP as induction in elderly multiple myeloma patients: do we still need alkylators" Blood 2014 September; 124 (12): 1887-1893.

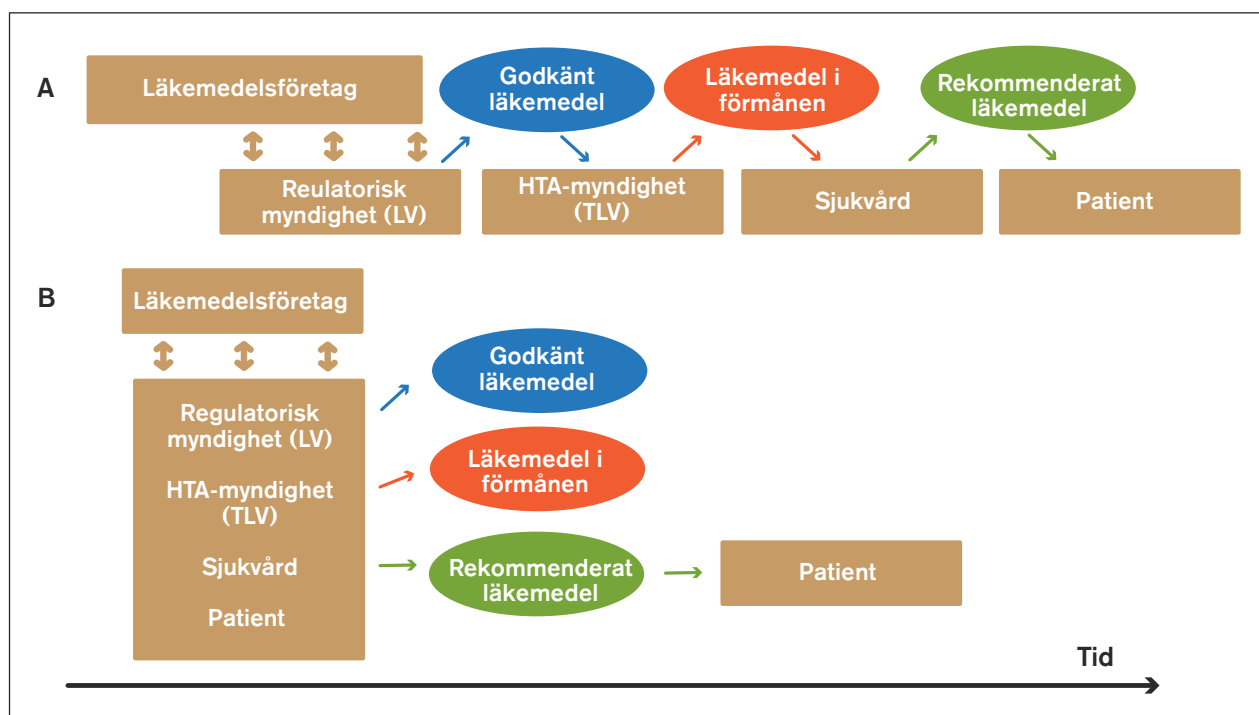
VELCADE® (bortezomib), proteasomhämmare, pulver till injektionsvätska, lösning. L01XX32, receptbelagt. VELCADE® ingår i läkemedelsförmånen. **Beredningsform och styrka:** Varje injektionsflaska innehåller 3,5 mg bortezomib (som en mannitolborsyraester) och kan ges intravenöst eller subkutan. Efter rekonstituering innehåller 1 ml subkutan injektionsvätska 2,5 mg bortezomib. Efter rekonstituering innehåller 1 ml intravenös injektionsvätska 1 mg bortezomib. **Indikationer:** VELCADE® är indicerat som monoterapi eller i kombination med pegylerat liposomalt doxorubicin eller dexametason för behandling av progressivt multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling och som redan har genomgått eller är olämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation. VELCADE® i kombination med melfalan och prednison är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som inte är lämpliga för högdos kemoterapi vid hematopoetisk stamcellstransplantation. VELCADE® i kombination med dexametason, eller med dexametason och talidomid, är indicerat för induktionsbehandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom vilka är lämpliga för högdos kemoterapi med hematopoetisk stamcellstransplantation. **Pris:** 1 x 1 styck injektionsflaska, 11017 kronor. Varje injektionsflaska innehåller 3,5 mg bortezomib. **Trafikvarning:** VELCADE® kan ha måttlig inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. VELCADE® kan vara förknippat med trötthet (mycket vanligt), yrsel (vanligt), synkope (mindre vanligt) och ortostatisk/postural hypotension eller dimsyn(vanligt). Därför måste patienter vara försiktiga vid bilkörning eller vid användning av maskiner (se avsnitt 4.8). **Datum för senaste översyn av spc:** januari 2014. För fullständig produktresumé kontakta Janssen www.janssen.se eller se www.fass.se.

Janssen-Cilag AB Box 7073, SE-192 07 Sollentuna, Sweden, Tel +46 8 626 50 00, Fax +46 8 626 51 00, www.janssen.se

**VELCADE®**
(bortezomib)

janssen 
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF **Johnson & Johnson**

••• stegvist godkännande



Figur 3. Schablonmässig beskrivning av proceduren fram till första godkännandet och till att läkemedlet når patienten. Den övre bilden (A) beskriver nuläget, där de olika stegen huvudsakligen sker i följd och där målgruppen är en bred patientpopulation. Den nedre bilden (B) beskriver önskat läge vid stegvist godkännande där de olika stegen sker mer parallellt, och där första godkännandet är inriktat på patienter med de mest uttalade medicinska behoven.

Den svenska sjukvården och individbaserade register ger förutsättningar för att utveckla en god infrastruktur för uppföljning och Sverige har ur detta perspektiv goda förutsättningar att bidra i den kliniska kunskapsuppbyggnaden vid stegvist godkännande. Fortsatt utveckling av it-stöd som underlättar strukturerad uppföljning och ett nära samarbete mellan myndigheter, sjukvård och andra intressenter är dock av avgörande betydelse.

För varje enskilt projekt behöver man definiera specifika frågeställningar och bedöma möjligheterna att besvara frågorna. Vilka data krävs och när? Finns det relevanta datakällor? Är datakvaliteten adekvat i relation till frågeställningen? Hur kan insamlingen gå till och data göras tillgängliga och utvärderas?

Flexibel prismodell

Konceptet stegvist godkännande bör vara förenat med en flexibel prismodell med möjlighet att anpassa priset under läkemedlets livscykel för att skapa incitament och förbättrad kostnadseffektivitet.

TLV:s pågående utveckling av den värdebaserade prismodellen är väl fören-

lig med stegvist godkännande. Modellen ger möjligheter till en mer dynamisk prissättning som kan stimulera tidig tillgång till läkemedel och tar höjd för upprepade utvärderingar av effektivitet och kostnader kopplade till prisjusteringar under läkemedlets livscykel. Under året har också praktiska framsteg gjorts som går i denna riktning. Bland annat har TLV fördjupat sitt samarbete med landstingen och genomfört trepartssamtal med företagen. Nyligen har också avtal där riskdelning ingår som en komponent använts för första gången.

Den utvecklade värdebaserade prissättningen kan vara en god utgångspunkt vid stegvist godkännande.

FÖRDELAR OCH NACKDELAR

Konceptet stegvis godkännande förväntas ge fördelar, till exempel tidigare tillgång till läkemedelsbehandling, en utveckling som är mer kopplad till medicinskt behov, ett ökat patientinflytande, en bättre samverkan samt mer effektiv kunskapsuppbyggnad och bättre användning av data från klinisk verklighet.

Men det finns också nackdelar. Några av riskerna är:

- ett godkännande kan försvåra möjligheterna att fortsätta göra randomiserade kontrollerade studier efter ett första godkännande,
- datakvaliteten kan bli lägre,
- det finns risk för bristande följsamhet till begränsad indikation med ökad så kallad "off label"-användning (förskrivning utanför godkänd indikation) och
- utvecklingsmodellen kan leda till en ökad belastning på sjukvård och myndigheter.

En bedömning av förväntade fördelar och möjligheter att hantera risker behöver göras för varje enskilt utvecklingsprojekt.

För patienter kan utvecklingen med stegvist godkännande, ordnat införande och strukturerad uppföljning innebära en möjlighet att få tillgång till nya innovativa läkemedel tidigare och förbättra möjligheten till jämlik vård. Men en snabbare introduktion får inte ske på bekostnad av säkerheten. Det är viktigt att framhålla att de bedömningsgrunder,

"Det finns i dag inga regulatoriska hinder för stegvist godkännande och införande av nya läkemedel. Det är redan i dag vanligt att indikationer och användningsområden utvidgas stegvis under ett läkemedels livscykel."

baserade på ett positivt nytta/risk-förhållande, som gäller vid stegvist godkännande är desamma som gäller vid annan typ av läkemedelsutveckling. Det är av utomordentlig vikt att både patienter och vårdgivare ska kunna känna sig trygga och ha förtroende för godkännandeprocessen, och att integritetsaspekterna beaktas. Det är sannolikt att en tidigt planerad strukturerad uppföljning som tar hänsyn till samtliga aktörers behov kan spara tid och resurser och gynna alla parter inklusive samhälle och patienter.

Stegvist godkännande kan också bidra till innovation och till att stödja klinisk forskning och läkemedelsutveckling i Sverige, framför allt genom att efterfråga och driva utvecklingen av strukturerad uppföljning och registerforskning.

Sammanfattningsvis bedöms konceptet med stegvist godkännande ha goda utvecklingsmöjligheter och att utmaningarna är hanterbara.

BEHOV AV SAMVERKAN

Konceptet förutsätter ett samarbete mellan alla olika parter som slutligen påverkar patienternas tillgång till behandling (företag, regulatoriska myndigheter, organisationer för hälsoteknologisk utvärdering, HTA, som tar fram hälsoekonomiska beslutsunderlag och fattar förmånsgrundande beslut, sjukvården, betalningsansvariga, de organisationer som utfärdar kliniska behandlingsrekommendationer samt patientföreträdare) och att alla parter är med och samverkar redan på ett tidigt stadium.

Det ideala läget är att förmånsgrundande beslut och forskrivningsbeslut

kommer i nära anslutning till godkännandebeslut för att ge tidig tillgång till nya läkemedel (se figur 3) samt att det finns relevanta feedback-system för att ge myndigheter, betalningsansvariga, vårdgivare och patienter bättre underlag för en fortlöpande nytta/risk-bedömning av nyintroducerade läkemedel och fortlöpande öka kunskapen om den mest optimala användningen av produkten.

NATIONELL POSITION FÖR UTVECKLING AV KONCEPTET

För att vidareutveckla processen för stegvist godkännande och för att utveckla en gemensam nationell position har följande behov identifierats:

- nära och tidig samverkan mellan myndigheter, sjukvård, patienter och läkemedelsföretag behöver stärkas.
- formerna och ansvarsfördelningen för den gemensamma vetenskapliga rådgivningen behöver utvecklas och tydliggöras.
- den regulatoriska nyttan och erfarenheterna av systematisk och strukturerad uppföljning behöver prövas.
- samordningen med processen för ordnat införande behöver prövas i praktiken.
- ytterligare erfarenheter av att använda dynamiska flexibla prismodeller behöver byggas och vidareutvecklas.

FÖRSLAG TILL ÅTGÄRDER

För att kunna bidra till att utveckla stegvist godkännande föreslår utredningen följande åtgärder:

- Utvärdera aktuella läkemedelskandidater från EMA:s pilotprojekt ur ett svenskt perspektiv tillsammans med TLV och med stöd av övriga berörda aktörer. EMA:s pilotprojekt förväntas under våren 2015 gå vidare med fördjupade utvärderingar och närma sig projektspecifika formella vetenskapliga rådgivningar. Det kan därför vara av värde att ha en beredskap för vissa av dessa projekt nationellt.

- Operativt pröva möjligheterna till strukturerad uppföljning för att generera data av regulatoriskt och hälsoekonomiskt värde.

- Följa och aktivt bidra till utvecklingen av stegvist godkännande internationellt, både inom och utanför det europeiska samarbetet.

Det är möjligt att nationella läkemedelsstrategin i den kommande handlingsplanen tar med en aktivitet som rör stegvist godkännande och införande av nya läkemedel med fokus framför allt på EMA:s fortsatta pilotverksamhet och som förutsätter utvecklad samverkan mellan Läkemiddelsverket, TLV och sjukvården.

LÄS MER

Nätverket Newdigs: <http://cbi.mit.edu/research-overview/newdigshomepage>.

Om adaptive pathways: (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000601.jsp&mid=WC0b01ac05807d58ce).

Eichler HG et al. Adaptive licensing: Taking the next step in the evolution of drug approval. Clin Pharmacol. Ther 2012; 91: 426-37

BROR JONZON

Bror Jonzon är legitimerad läkare, specialist i klinisk farmakologi och docent i farmakologi. Han är ämnesområdesansvarig för farmakoterapi med fokus på nationell utveckling på enheten för vetenskapligt stöd vid Läkemiddelsverket.

BROR JONZON, ÄMNESOMRÅDESANSVARIG FÖR FARMAKOTERAPILÄKEMEDELVERKET



Smarta digitala lösningar i framtidens nätverkssjukvård

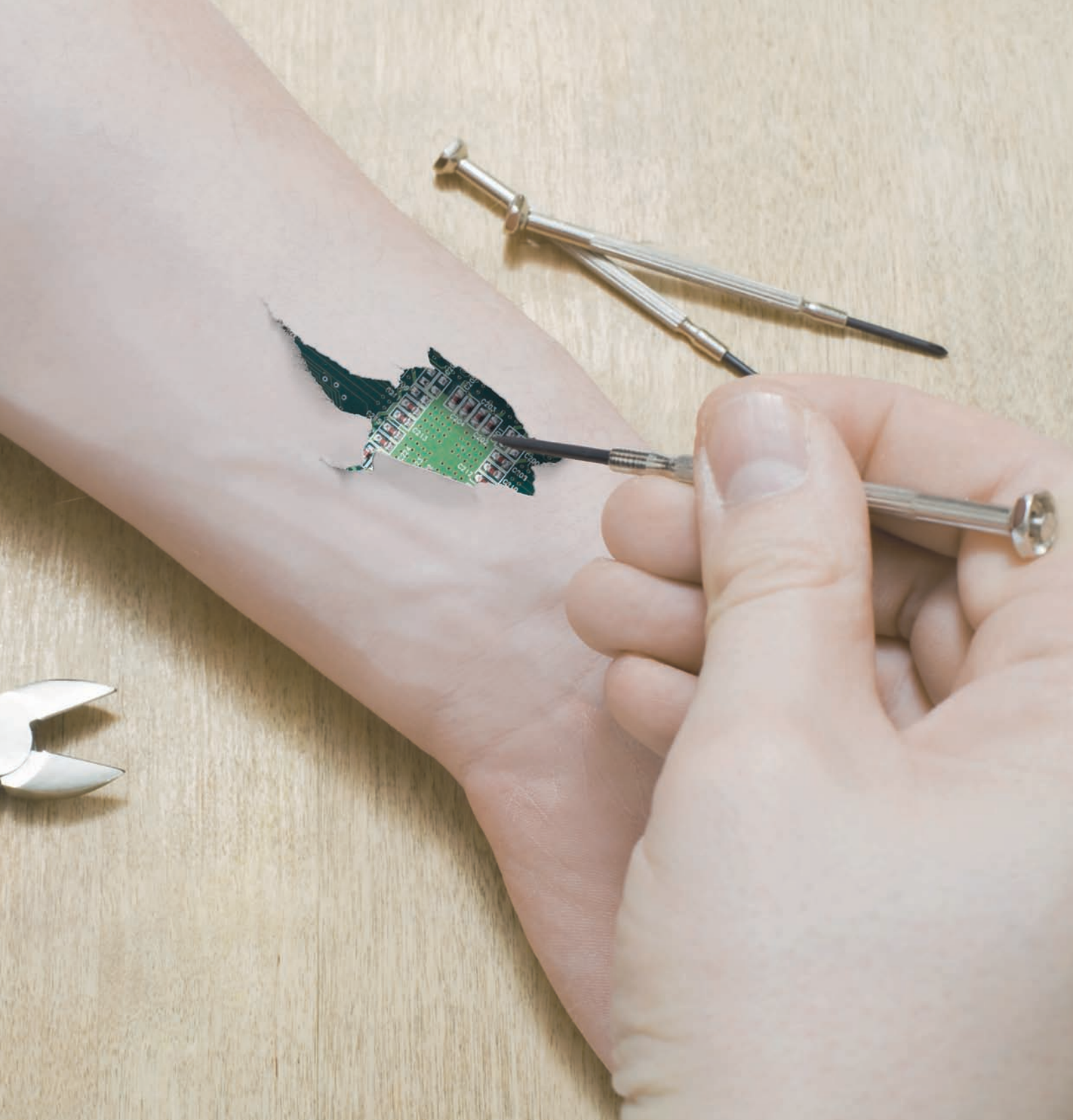
Vi lever i en värld där vi ständigt har kontakt med internet och kan sköta stora delar av våra liv via dator, läsplatta eller mobil. Men detta är bara början till sensorekonomin – där allt är uppkopplat hela tiden, av alla, och genom allt. Inom hälsosektorn kommer digitaliseringen att leda till bland annat en större samverkan mellan personal och patienter. Det skriver **Mats Olsson**, framtidsstrateg på Kairos Future.

Sensorekonomin är på stark framväxt. Redan till 2020 kommer, enligt exempelvis Cisco och Ericsson, 50 miljarder saker att vara trådlöst uppkopplade dygnet runt. Med en världspopulation 2020 på cirka 7,6 miljarder människor betyder det 6,5 uppkopplade saker per individ.

Det är dock så mycket mer än individer som är och blir uppkopplade. Saker i vår närhet kommer att kommunicera med varandra utan människors inblandning. Allt mer data kommer att genereras direkt av individen i form av självskattningar eller automatiskt avlästa sensordata.

Hur vi än vänder och vrider på utvecklingen kommer det att påverka människors sätt att leva och i förlängningen vårt sätt att tänka. Den kommer att påverka hur vi delar information och hur vi kommer att agera när det gäller frågor om integritet, något som kommer att vara olika beroende på person och givet sammanhang. Flera undersökningar visar att människor är beredda att förhandla bort en del av integriteten mot att i stället vinna bättre åtkomst till information och kunskap, inte minst inom det medicinska området.¹





"Hur vi än vänder och vrider på utvecklingen kommer det att påverka människors sätt att leva och i förlängningen vårt sätt att tänka."

Drygt en fjärdedel av svenskarna har använt program i mobiltelefonen relaterade till hälsa och ytterligare en fjärdedel kan tänka sig att använda program av detta slag. Ytterligare 15 procent har använt sådana program vid enstaka tillfällen.²

Motivation styr vad människor bestämmer sig för att göra, hur mycket, hur ofta och hur länge. Genom att få en ökad förståelse för hur olika psykologiska faktorer samspelar över tid i motivationsprocessen genereras bättre kunskap om hur livsstilsförändringar och samverkan i den digitala hälsohanteringen kan skapa en stabil grund för det kommande e-hälsoarbetet.

SILVERSAMHÄLLET – BÅDE UTMANING OCH MÖJLIGHETER

Den ökande andelen äldre än 65 år i kombination med en minskande tillgång på vård- och omsorgspersonal beskrivs ibland som The Silver Tsunami. Det är en berättelse som vi alla haft möjlighet att ta del av under många år och något som bland annat SKL gång på gång hotat med när man diskuterat landstingens ekonomi. Senast i december 2014 skriver SKL i sin ekonomirapport: "Det demografiska trycket växlar upp de kommande åren." Men i samma rapport konstaterar man att sjukhusvårdplatserna minskats med 25 000 platser de senaste 25 åren, från cirka 50 000 till dagens cirka 25 000. Man redovisar också att det är för den somatiska vården i åldersgruppen 85+ som den stora kostnadshöjningen sker.

Medan silversamhället är en utmaning för vård och omsorg innebär det också möjligheter. Den nya marknaden för produkter och tjänster som riktar sig till äldre växer. Vi vet genom våra framtidsstudier hur de äldre, och inte minst deras anhöriga, ser på behov och förväntningar. Samtidigt kan vi konstatera att marknadsaktörer varit mycket trevande i sitt arbete att identifiera dessa möjligheter och att dra i gång utvecklingen av produkter och tjänster.

EU-kommissionen har nyligen avsatt 175 miljoner Euro för ett program som ska utveckla livskvaliteten för de äldre i Europa samtidigt som man vill stärka den industriella basen. Genom motfinansiering av medlemsländerna och industrin ska ytterligare 350 miljoner Euro läggas i potten. Listan över projekt som ska utveckla silvermarknaden är imponerande och varierad men kanske inte så revolutionerande: hemrobotar; virtuella coacher anslutna till biosensorer som kan följa aktivitetsnivåer, blodtryck och vikt; sociala nätverk för exempelvis bensköra; digitala kanaler för social interaktion; digitala assistenter för blinda och kompressionsstrumpor med integrerad digital teknologi.

"Medan silversamhället är en utmaning för vård och omsorg innebär det också möjligheter. Den nya marknaden för produkter och tjänster som riktar sig till äldre växer."

DANMARK I TÄTEN

Danmark lägger under en tioårsperiod 60 miljarder Euro på att utveckla vården på de 16 största sjukhusen och en femtedel av denna summa går till att utveckla it-lösningarna. Strukturen i den danska vården ska ändras. En del i förvandlingen är att hälften av de danska sjukhusen ska bort och antalet vårdplatser ska minskas med 20 procent. Under samma tidsperiod ska distansvården öka med 80 procent. Utöver det-

ta ska stora insatser göras beträffande standardisering och liksom i Finland ska man ta ett stadigt grepp om arbetet med att utveckla begreppsstrukturen för datahanteringen.

Vårdplatserna på de återstående större danska sjukhusen ska i första hand vara avsedda för de mycket sjuka. En viktig del i utvecklingsarbetet är patientinvolvering, en verksamhet som man inte bara pratar om. Till exempel ska journalhanteringen delas mellan vårdpersonalen och patienten.

Även om inte alla länder lägger lika mycket pengar per person som Danmark på en sådan utveckling så har många länder ungefär samma ambition. Det demografiska trycket i form av en ökande andel äldre, nya fantastiska medicinska möjligheter och högre förväntningar på leveransen är några av de viktiga drivkrafterna bakom behovet att radikalt förändra hälso- och sjukvården.

En annan referenspunkt kan vara Skottland. Visionen för hälso- och sjukvården i Skottland är att 2020 ska alla ha möjligheten till vårdinsatser och trygghetslösningar i sina egna hem eller i en hemliknande miljö med fokus på förebyggande insatser och egenansvar. Partnerskap, personcentrering och prevention är nyckelord.³

NÄTVERKSSJUKVÅRD KRÄVER NYA KONSTELLATIONER

För några år sedan var det Sverige som lyftes fram då digitaliseringen inom hälsosektorn skulle exemplifieras. Så är det inte längre. Numera kommer bland andra Danmark före i rangordningen. Den nationella satsningen i Sverige, som startade 2006, har tappat kraft. Men det finns ett offensivt utvecklingsarbete i några landsting.

Till exempel i Stockholms läns landsting är den framtida nätverkssjukvården en av huvudpunkterna i landstingets framtidsplan.

I den planen kan man bland annat läsa: "Ett stort och genomgripande utvecklingsarbete inom många områden krävs för att möta det ökade behovet av hälso- och sjukvård inom de finansiella ramar som anges. Vården ska ges av den vårdgivare som är mest lämpad att vårda patienten utifrån dennes medicinska behov, behov av omvårdnad och behov utifrån funktionsförmåga vid varje tillfälle. Vårdgivarna samarbetar kring patienten i nätverk – en 'Nätverkssjukvård' utvecklas."

Några av nyckelorden i SLL:s framtidsplan är samma som finns i Skottlands vision: egenansvar, partnerskap, personcentrering och prevention. På något sätt ska besöksstrycket minskas på hälso- och sjukvården genom egenansvar och prevention. Och när sjukvård och rehabilitering ska sättas in ska det i större utsträckning hanteras i den miljö individen normalt befinner sig. Ofta ska det ske med hjälp av e-hälsolösningar.

För att åstadkomma den infrastruktur som krävs för detta och för att kunna hantera den sortens logistik krävs nya constellationer och samverkansprinciper. Fler aktörer blir medskapare i hälsoprocessen och det gäller inte minst den aktuella patienten/personen. Samproduktionen av hälsa mellan individen och aktören blir en viktig faktor i nätverkssjukvården.

Av landstingens framtidsplaner, exempelvis SLL:s, framgår inte tydligt hur alla dessa nya delar i nätverkssjukvården ska skapas och utvecklas. I det framtidsarbete vi inom Kairos Future bedrivit sedan 2007 har vi närmat oss flera av dessa

frågor utifrån ett teoretiskt perspektiv. I det fortsatta arbetet övergår våra insatser i mer konkret handling och aktiv medverkan för att skapa konstellationer och infrastruktur och pröva principer för nätverkssjukvården. Det kommer vi att göra i vår uppföljningsstudie av Opinion Hälsa.

"Samproduktionen av hälsa mellan individen och aktören blir en viktig faktor i nätverkssjukvården."

TRE OMRÅDEN FÖR DIGITALISERINGSINITIATIV

Det är mycket ny kunskap som aktörer behöver utveckla för att göra sig relevanta i en värld där den enskilde ska vara medskapare: Vem äger de data som medborgaren respektive patienten genererar? Hur ser lagringsprinciperna ut? Hur regleras detta juridiskt? Hur ser de grundläggande principerna ut för den infrastruktur som måste etableras för att möjliggöra öppenhet, innovation och långsiktig hållbarhet?

I uppföljningsstudien ska Kairos Future bland annat följa de människor som blir inblandade i de första initiativen och kartlägga deras beteenden. Kan man på allvar förstå hur trösklarna, utmaningarna och möjligheterna ser ut i deras vardag då kan man också ta nästa steg för att utforma incitament, information, kommunikation och återkoppling.

Med stöd i faktiska användares upplevelser och vardag kan vi fundera mer över hur egenansvar och nya stödfunktioner kan och bör utvecklas. När vi vet mer om dessa frågor kan vi på allvar börja fundera över de framtida ersättningssystemen och hur läkemedelsbehandling och andra insatser kan analyseras.

Individens självskattningar och sensordata kommer att ta plats i de nya utvärderingsmodellerna. Det kommer att ske i Sverige precis som det sker i andra länder. Och till de aktörer som vill ta plats i de framtida affärerna blir det viktigt att kunna beskriva det värde man vill tillföra i hälsoprocess och behandling.

Vi har formulerat tre delområden för de digitaliseringsinitiativ vi särskilt kommer att följa: samverkan vid kronisk sjukdom, tryggare äldre i hemmet samt ökad egenvård och egenkontroll. För närvarande genomför vi ett fältarbete bland äldre, som i sin hemmiljö nu får nya trygghetslösningar och digitala hjälpmedel för medicinsk monitorering.

I de äldres miljöer blir man snabbt varse vad den digitala klyftan består av. Här finns exempel på hela digitaliseringskalan: Från mycket intresserade äldre som önskar att de hade varit ännu mer aktiva i den digitala revolutionen till dem som definitivt inte vill vara medskapare. Här vilar ett tungt ansvar på exempelvis kommunen att etablera de stödstrukturer som krävs. Den personal som möter de äldre i sina hem, bland annat undersköterskor, måste få betydligt mer information och kunskap om vad detta handlar om än vad de får i dag.

PLATTFORMSKAMPEN HAR BÖRJAT

I Sverige har Telia tagit på sig ledartröjan och satsar stort på digitaliseringen. I samverkan med landsting, kommuner och andra aktörer har de dragit i gång några initiativ. Utanför Sverige finns andra aktörer som flyttar fram positionerna i plattformskampen för att ta en bit av kakan när framtida ekosystem och infrastruktur ska skapas. Google, Samsung, Salesforce, Facebook, Microsoft, Nike och Tunstall är några exempel på dessa aktörer. Genom uppköp eller skapande av kraftfulla konstellationer har de under det senaste året, var och en på sitt sätt, rustat sig för plattformskampen. Ett av de riktigt spännande exemplen är det samarbete som skapats mellan Apple, Nike, Mayo Clinic och journalsystemleverantören Epic.

Med Apple Health Kit som nav (den plattform som Apple tagit fram) skapas nu lösningar för hur data ska strömma från olika applikationer som finns både i och utanför sjukvårdssystemet. Att Epic anslutit sitt journalsystem med dess 175 miljoner användare ger en indikation på vart utvecklingsresan nu ska ta vägen.

LÄGE FÖR NYA AFFÄRSMODELLER

Givetvis innebär detta behov av nya affärsmodeller för både den medicintekniska industrin och läkemedelsindustrin. Det är en mödosam resa att bygga förtroende och nya datainsamlings- och analysmodeller för att kunna svara på frågan vilken nytta man tillför i den totala insatsen för prevention, vård och/eller rehabilitering. Medskaparprocessen där individen deltar i samproduktionen på ett betydligt mer påtagligt sätt, ofta på distans, innebär en stor förändring. Samtidigt är utvecklingstakten exponentiell och som riktmärke för den kan man ha att det 2020 sannolikt är möjligt att till sin smarta telefon ansluta ett DNA-chip som användaren själv kan hantera för sin genetiska information.

KÄLLOR

1. Opinion Hälsa (Kairos Future) 2014. Medborgarundersökning bland 3 600 svenskar våren 2014.
2. EMC Privacy Index, juni 2014. 15 000 personer i 15 länder.
3. NHS Scotland Vision 2020: "Safe, effective and person-centered care which supports people to live as long as possible at home or in a homely setting."

MATS OLSSON, framtidsstrateg
Kairos Future





Positiva resultat i

För kvinnor under 35 år med hormonreceptorpositiv bröstcancer som randomiserats till tamoxifen, fick en av tre återfall i bröstcancer inom fem år, jämfört med en av sex bland dem som randomiserats till ovariell funktionshämning och exemestane. SOFT-studien presenterades i San Antonio och publicerades samtidigt i New England Journal of Medicine i december 2014. **Per Karlsson**, professor i Onkologi, Områdeschef Område 5, Sahlgrenska sjukhuset beskriver här resultatet av studien.

Internationella bröstcancerstudiegruppen (IBCSG) har en lång historia av att genomföra akademiska studier. Ofta har optimal endokrin bröstcancerbehandling varit de huvudsakliga frågeställningarna. Hur man bäst behandlar premenopausal hormonreceptorpositiv bröstcancer har hittills varit oklart. I början av 2000-talet startade IBCSG tre prövningar samtidigt; SOFT, TEXT och PERCHE. Dessa, så kallade, STP prövningar designades för att tillsammans kunna besvara tre frågor: Värde av ovariell funktionshämning (OFS) i tillägg till tamoxifen (SOFT), värdet av aromatashämmare (exemestane) istället för tamoxifen hos kvinnor som behandlas med OFS (SOFT och TEXT) och värdet av kemoterapi i tillägg till endokrin terapi (PERCHE).

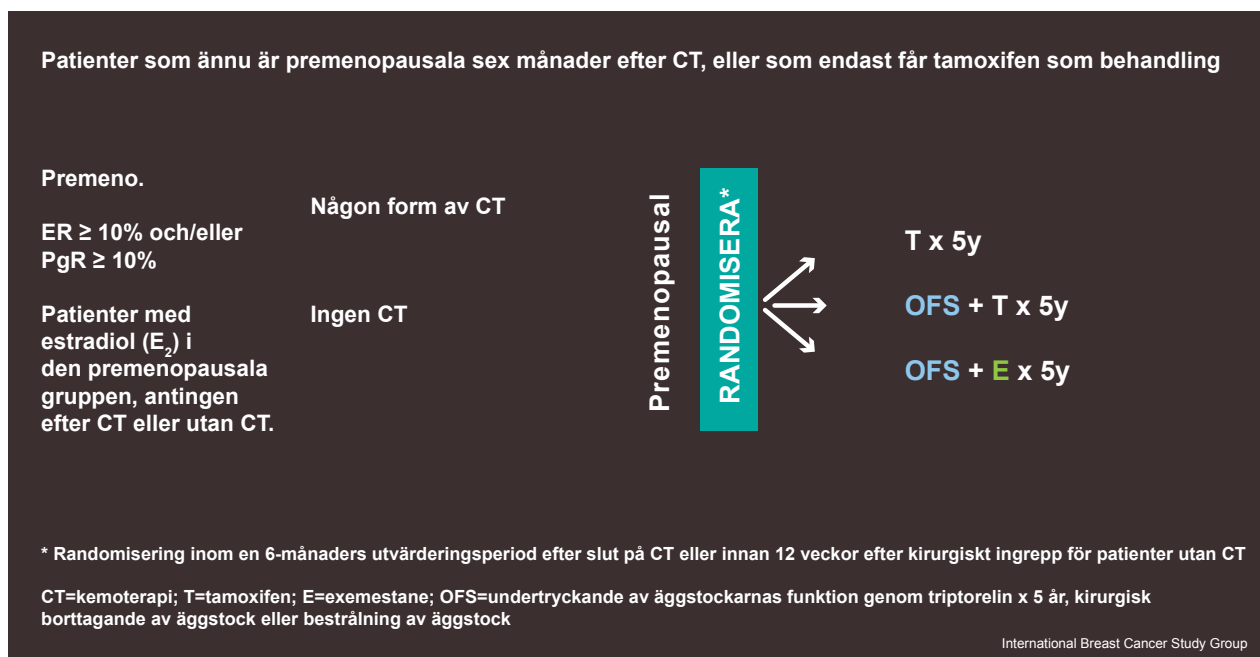
De tre musketörerna inom IBCSG; Aron Goldhirsch, Alan Coates och Rich Gelber designade studierna med planen att låta dem gå parallellt. Resultaten skulle sedan samanalyseras för att få svar på frågorna ovan. Studierna var upplagda så att i princip alla globala praxisinriktningar vid denna tid kunde finna någon av studierna lämplig att delta i. Det resulterade i att studierna rekryterade bra och verkligen blev globala.

Ett undantag var dock PERCHE-studien, som i detalj ville analysera effekten av kemoterapi i tillägg till endokrin terapi. Med tanke på att flera studier hos premenopausal bröstcancer redan då hade visat "medelvärdeseffekter" till bättre utfall kunde inte rekrytering till PERCHE genomföras. Denna studie stängde redan efter ett fåtal randomiserade patienter. Tyvärr råder än idag en viss osäkerhet över hur stor nytta kemoterapi ger i olika undergrupper av hormonpositiv premenopausal bröstcancer.

SOFT-STUDIEN

SOFT-studien som är den mest rena av studierna, randomiserade 3066 premenopausala hormonreceptorpositiva bröstcancerpatienter till en av tre endokrina behandlingsarmar (Figur 1).

SOFT-studien.



SOFT-studiens tre behandlingsarmar, Tamoxifen (T) vs. Ovariell Funktionshämning (OFS)+T vs. OFS+ Exemestane (E).

Medianålder vid randomisering var 43 år. 53 % av patienterna hade fått kemoterapi innan randomisering. Randomisering skulle ske inom 8 månader efter kemoterapi och ett premenopausalt estradiol skulle ha uppmätts. Medelåldern bland de kvinnor som fått kemoterapi var 40 år. För stratat som inte fått kemoterapi, 47 % av patienterna, skedde randomisering inom 12 veckor efter definitiv bröstkirurgi. Här var medelåldern 46 år.

Sverige deltog i SOFT via IBCSG och med Sahlgrenska som nav. Totalt deltog 62 patienter från Sverige fördelade enligt följande: Sahlgrenska n=35, Skövde n=10, Södra Älvsborgs Sjukhus (Borås) n=7, Karolinska n=5, Lund n=3, Karlstad n=1 och Linköping n=1.

”För kvinnor yngre än 35 år vid randomisering återkom bröstcancer hos ungefär en av tre bland dem som bara fått Tam jämfört med en av sex bland dem som fått E+OFS.”

RESULTAT

Primär end-point i studien var sjukdomsfri överlevnad (DFS). DFS vid 5 år var för Tam 84,7%, Tam+OFS 86,6% och E+OFS 89,0%. Hazard Ratio(HR) för jämförelsen Tam vs Tam+OFS var 0.83(CI 95%: 0.66-1.04) och för jämförelsen Tam vs E-OFS var HR 0.68 (0.53-0.86).

Ser man på utfallet i gruppen som inte fått kemoterapi, de med mindre aggressiva tumörkaraktistika och med högre medianålder (46 år), så var bröstcancerfri 5-årsöverlevnad mycket lik i de tre grupperna. Tam (95,8%), Tam+OFS (95,1%) och E+OFS (97,1%). För gruppen som fått kemoterapi, de med övergripande mer aggressiva tumörkaraktistika och med yngre medianålder (40 år), så var skillnaden i den 5-åriga bröstcancerfria överlevnaden mer påtaglig (Tam 78,0%), Tam+OFS (82,5%) och E+OFS (85,7%).^{1,2}

BIVERKNINGAR

Alla tre behandlingsarmarna gav någon form av biverkningar; (Tam 95%), Tam-OFS (98%) och E+OFS (98%). De vanligaste biverkningarna var värmevallningar, svettningar och muskuloskelettala symtom. De senare var mycket vanligare hos E+OFS (89%) än hos Tam+OFS (76%) och Tam (69%). Grad 3 och 4 biverkningar var signifikant fler hos E+OFS (30%) och Tam+OFS (31%) än hos Tam (24%). De vanligaste grad 3 biverkningarna var värmevallningar och muskuloskelettala symtom. Inga grad 5 biverkningar förekom.

HUR SKALL VI KLINISKT TOLKA DESSA DATA?

I gruppen som inte primärt givits kemoterapi, de med mindre aggressiva tumörer, noterades en mycket god 5-årig bröstcanceröverlevnad, oavsett vilket av de tre endokrina alternativen som patienten randomiserats till. I skenet av att grad 3 biverkningarna är vanligare bland Tam+OFS och E+OFS än hos Tam, är det enligt min bedömning rimligt att endast ge Tam i denna grupp. En reflektion är dock att en 5-års uppföljning i denna unga hormonreceptorpositiva bröstcancergrupp är alltför kort för att verkligen se slutligt utfall.

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



Studiesköterskorna, "de som gör jobbet". Övre raden från vänster: Malin Bernhardsson, Åsa Markström, Nedre raden från vänster: Eren Svensson, Lena Almroth.

För patienter med mer aggressiva tumörer som givits kemoterapi och för yngre premenopausala patienter torde E+OFS vara ett kliniskt meningsfullt tillägg. För kvinnor yngre än 35 år vid randomisering återkom bröstcancer hos ungefär en av tre bland dem som bara fått Tam jämfört med en av sex bland dem som fått E+OFS.

Eftersom effekten av olika endokrina terapier varierar inom olika tumörundergrupper och biverkningarna också varierar påtagligt från patient till patient, är en öppen samrådsdialog med patienten genom hela den endokrina behandlingsresan det som enligt min mening bäst möter patientens behov.

REFERENSER:

1. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al: Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 372:436-46, 2015
2. Pagni O, Regan MM, Francis PA, et al: Exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 371:1358-9, 2014

PER KARLSSON, PROFESSOR I ONKOLOGI,
OMRÅDESCHEF OMRÅDE 5, SAHLGRENSKA SJUKHUSET
PER.O.KARLSSON@VGREGION.SE



Vilka faktorer är av störst betydelse för recidivrisk efter kirurgi av ett malignt melanom?

Vilken behandling är bäst lämpad till en patient med hjärnmetastaser?

När rekommenderas adjuvant strålbehandling efter körtelutrymning av regional melanommetastas?

NY TERAPIINRIKTAD UTBILDNING FOKUS CANCER – MALIGNT MELANOM



Per
52 år



Anna
63 år



Göran
67 år



Susanne
50 år



Erik
45 år

INTERAKTIV UTBILDNING DÄR PATIENTFALL STÅR I CENTRUM FÖR GRUPPDISKUSSIONER UNDER LEDNING AV ERFARNA HANDELDARE

Fokus Cancer – MM vänder sig till färdiga specialister och läkare under specialistutbildning. Utbildningen är utvecklad för att främja erfarenhetsutbyte och kunskapsutbyte kring omhändertagande av patienter med malignt melanom samt bidra till evidensbaserade behandlingsbeslut i klinisk praxis.

Utbildningen är framtagen i samarbete med onkologer från Uppsala, Umeå, Stockholm, Lund och Göteborg samt kvalitetsgranskad av Gustav Ullenhag, överläkare och docent vid onkologikliniken, Akademiska sjukhuset i Uppsala.

Kontakta gärna oss på BMS om du vill veta mera.

Carin Vanhaniemi Johansson
Customer Manager
☎ +46 (0)70 671 10 13
✉ carin.vanhaniemijohansson@bms.com

Frida Wetterstedt
Specialty Account Manager
☎ +46 (0)70 214 56 06
✉ frida.wetterstedt@bms.com



Bristol-Myers Squibb

WWW.BMS.SE

**FOKUS
CANCER MM**
PATIENTFALLSUTBILDNING

TERAPIINRIKTAD UTBILDNING:

Tumörassocierad skelettsjukdom

Skelettkomplikationer vid maligna sjukdomar är ett underskattat problem som uppmärksammas alltmer inom sjukvården. För dig som läkare, anordnas nu för 3:e året i rad en terapiinriktad utbildning* inom detta område.

Kursansvarig: Professor Östen Ljunggren, Uppsala

Tid och datum: torsdagen den 22:a till fredagen den 23:e oktober 2015

Plats: Sigtunastiftelsen Hotell & Konferens i Sigtuna

Kursinnehåll:

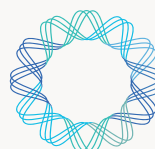
1. Benfysiologi
2. Osteoporos vid behandling av bröst- och prostatacancer
3. Skelettkomplikationer till följd av skelettmetastaser vid bröst-, prostata- och lungcancer
4. Medicinsk och kirurgisk behandling
5. Strålbehandling och radiofarmaka vid skelettmetastaser
6. Patientfallsdiskussioner

Denna utbildning anordnas i samarbete* med Amgen AB. För frågor eller anmälan, maila till Caroline Eld på: caroline.eld@amgen.com



Lipus har granskat och godkänt denna kurs.
Fullständig kursbeskrivning finns på www.lipus.se
(Lipus-nr: 20150027).

*Arrangemanget sker i enlighet med avtalet mellan Läkemedelsindustriföreningen och SKL. Enligt avtalet mellan Läkemedelsindustriföreningen och SKL ska deltagande i denna sammankomst godkännas av sjukvårdshuvudman.



**BIOTECHNOLOGY
BY AMGEN®**

www.amgen.se



Du vet väl att det finns en ny behandling inom lungcancer?

GIOTRIF® (afatinib), för NSCLC-patienter med EGFR M+, finns tillgängligt i Sverige med full subvention sedan april 2014. Vi finns alltid tillhands med dokumentation och svar på frågor gällande Giotrif (afatinib).

Hjärtligt välkommen att kontakta någon av oss!

Clementine Molin

Medical Manager Oncology | Boehringer Ingelheim AB
Tel 070-858 21 60
clementine.molin@boehringer-ingelheim.com

Henrik Ungerth

Brand Manager Oncology | Boehringer Ingelheim AB
Tel 070-858 21 37
henrik.ungerth@boehringer-ingelheim.com

GIOTRIF® (afatinib), proteinkinashämmare, selektiv, irreversibel blockerare av ErbB familjen. Produkten ingår i förmånssystemet och är ett RX läkemedel. **Indikation:** Monoterapi indicerat vid behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande mutation(er) av epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) och som tidigare inte behandlats med annan EGFR-TKI. **Varningar och försiktighet:** Vid långvariga diarréer finns risk för dehydrering varför noggrann monitorering och behandling är viktigt. Patienter som plötsligt utvecklar lungsymtom såsom andnöd, hosta och feber, ska avbryta behandling med Giotrif under diagnostisk utredning för Lungfibros. **Förpackningar och styrkor:** Giotrif® ges i tablettform och finns som 20 mg, 30 mg, 40 mg och 50 mg. Rekommenderad dos är 40 mg en gång om dagen. **Datum för senaste översyn av produktresumén:** 2013-08-28. För ytterligare information se www.fass.se. **Utgivningsår:** 2014. Boehringer Ingelheim Sverige AB 08-7212100.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning för att möjliggöra snabb identifikation av ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket.

Ett genombrott för kvinnor med avancerad bröstcancer



Fördubblad PFS till mellan 8 och 11 månader¹

Det blev utfallet i studien BOLERO-2, där Afinitor i kombination med exemestan jämfördes med just exemestan och placebo.^{1,2} Behandlingen visade också signifikanta utfall i studiens alla fördefinierade subgrupper, vilket gör resultaten till något av det största som har hänt inom behandlingsområdet ER+/HER2– bröstcancer på 15 år.

Afinitor är den första godkända mTOR-hämmaren inom området – ett val i behandlingsarsenal, vid sidan av endokrin terapi och cytostatika. Afinitor har en väl dokumenterad säkerhetsprofil och möjliggör mer värdefull tid att dela med nära och kära, utan att livskvaliteten påverkas negativt av behandlingen.

AFINITOR[®]
(everolimus) tabletter

Afinitor är subventionerat och ingår i Läkemedelsförmånen

Afinitor: R F ATC kod: L01XE10. **Indikationer:** *Hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer.* Afinitor är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv och HER2/neu-negativ avancerad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor utan symtomatisk visceral sjukdom i kombination med exemestan i samband med recidiv eller sjukdomsprogress efter tidigare behandling med en icke-steroid aromatashämmare. *Neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas.* Afinitor är indicerat för behandling av inoperabel eller metastaserande, väl eller måttligt differentierade, neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas hos vuxna med progredierad sjukdom. *Njurcellscancer.* Afinitor är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer, där sjukdomen har progredierat under eller efter behandling med VEGF-hämmare. **Beredning:** tablett, 2,5, 5 och 10 mg. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot rapamycinderivat. Graviditet. **Varningar och försiktighet:** Afinitor har immunosuppressiva egenskaper. För behandling av patienter med leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh), se dosrekommendation på www.fass.se. Afinitor skall ej ges vid samtidig behandling med levande vaccin. Hos patienter med galaktos-intolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör Afinitor undvikas. Försiktighet bör iakttas före och efter kirurgiskt ingrepp pga. försämrad sårhäkning. Afinitor kan påverka njurfunktionen. För ytterligare information beträffande: pris, dosering, varningar, försiktighet, biverkningar och hantering se, www.fass.se. Senaste översyn av Produktresumé 2013-11-21.

Referens: 1. Piccart M et al. ASCO 2012, Abstract 559 (poster). 2. Baselga J et al. NEJM 2012; 366: 520-529.