

Onkologi i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

"Hög tid diskutera frågor om KAM"

Vägen framåt för
IMMUNTERAPI
– så kan den se ut

Även kort tids
behandling med
tamoxifen ger
överlevnadsvinst

Ledande ALL-expert:

**Är vuxna
stora barn?**

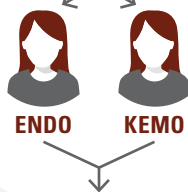
NÄR PATIENTEN PROGREDIERAR VID SPRIDD BRÖSTCANCER

BYT!

BEHANDLING 1



BEHANDLING 2



AFINITOR
(everolimus) tabletter

Det finns olika behandlingsregimer vid spridd HR-positiv bröstcancer. När din postmenopausala patient progredierar kan det vara dags att pröva en ny väg. **Afinitor** i kombination med exemestan **fördubblar PFS**.¹

Referens: 1, Afinitor produktresumé; www.fass.se 2016-04-19.

Afinitor (everolimus): Produktnamn och farmaceutisk form: Afinitor (everolimus), tablett. **Beredning:** tablett 2,5 mg, 5mg och 10 mg. **Aktiv substans:** Everolimus R F ATC kod: L01XE10. **Farmakoterapeutisk grupp:** Antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, Rx. **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. **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 risk faktorer. För fullständig produktinformation och aktuellt pris se www.fass.se. Senaste översyn av Produktresumé februari 2015. Novartis Sverige AB. BOX 1150. 183 11 Täby. Tel 08 732 32 00, - www.novartis.se

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

Novartis Sverige AB
Box 1150. 183 11 Täby
Tel 08-732 32 00
www.novartis.se



Aktivt samarbete snabbar på utvecklingen

Välkommen till ett nytt välmatat nummer av Onkologi i Sverige!

På omslaget den här gången docent Helene Hallböök, överläkare vid Akademiska sjukhuset i Uppsala och ordförande i Svenska ALL-gruppen, som konstaterar att det finns mycket att vinna på ett väl utvecklat samarbete mellan barnonkologer och vuxnhematologer. I en artikel på sidorna 54-58 ställer hon frågan om vuxna ALL-patienter helt enkelt är stora barn? Det handlar om hoppingivande resultat från användning av gemensamma behandlingsprotokoll, något som presenterades som "late breaking abstract" under EHA i Köpenhamn tidigare i år.

Ett näraliggande ämne – barncanceröverlevarna – behandlas på sidorna 34-40. Det är Marianne Jarfelt, överläkare vid Barncancercentrum i Göteborg, som skriver om det nya nationella vårdprogrammet som sätter fokus på sena komplikationer. Barncanceröverlevarna är en ny grupp i samhället, och de behöver uppföljning av team med olika specialistkompetens.

Vägen framåt inom det heta området immunterapi handlar om kombinationsbehandlingar. A och O för att snabba på utvecklingen stavas aktivt samarbete mellan immunologer och tumörbiologer, menar Anna-Maria Georgoudaki, PhD, Rockefeller University i New York, och professor Mikael Karlsson vid Karolinska Institutet. Du hittar deras intressanta genomgång på sidorna 28-30.

På sidorna 14-22 beskriver Maria Ekholm, överläkare vid Länssjukhuset Ryhov, viktiga resultat från en studie som gett en unik möjlighet att studera långtidseffekten av tamoxifen oberoende annan adjuvant systemisk behandling. Även kort tids behandling ger överlevnadsvinst!

Inslagen av komplementär- och alternativ medicin, KAM, ökar i den svenska sjukvården. Trots detta bedöms inte området som viktigt och ämnet diskuteras inte rutinmässigt med cancerpatienter i den kliniska vardagen. Jonas Nilsson, doktorand och ST-läkare i radiologi, redogör för bakgrunden till detta och varför det är hög tid att diskutera KAM. Det gäller bland annat det faktum att det finns flertalet potentiellt skadliga naturläkemedel som teoretiskt kan interagera med konventionell cancerbehandling. Se sidan 24.

Den här gången har vi också gjort ett nedslag i Karolinska Institutet Science Park där en femtedel av företagen ägnar sig åt läkemedelsutveckling på cancerområdet. Läs mer om detta cancerkluster i campusmiljö på sidorna 46-50.

Standardiserade vårdförlopp är den största satsningen någonsin inom svensk cancervård. För 15 år sedan gjordes en liknande satsning i England och där finns en hel del lärdomar att hämta. Docent Ola Bratt har arbetat som urolog i England sedan 2014 och analyserar för- och nackdelar i den engelska modellen på sidorna 66-70.

Ett nytt inslag i Onkologi i Sverige hittar du på sidan 52. Där får RCC i samverkan möjlighet att informera om viktiga nyheter och nya satsningar. Den här gången handlar det om den efterlängtnade möjligheten att få en överblick av alla pågående studier inom cancerområdet i Sverige. Redaktionen har också fortsatta ambitioner att utöka antalet referat från olika möten och kongresser, så här tar jag gärna emot tips. Ska du åka och kan tänka dig att skriva – hör av dig till mig på gitte@onkologiisverige.se eller på 0768-67 50 55.

Med hopp om givande läsning!

Gitte Strindlund

Chefredaktör

redaktionsråd



Hans Hägglund
Överläkare, Professor,
Verksamhetschef Blod-
och tumörsjukdomar,
Akademiska sjukhuset,
Uppsala



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



Elisabet Lidbrink
Överläkare
Radiumhemmet,
Karolinska Universitets-
sjukhuset



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



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

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

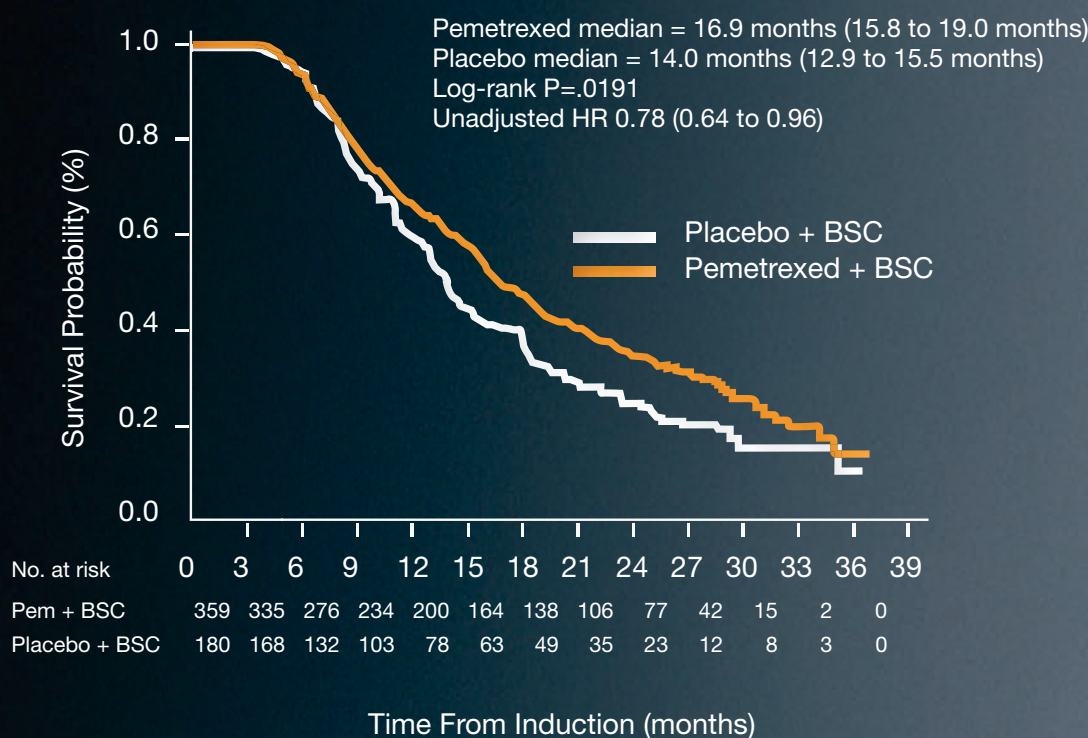
Onkologi i Sverige kommer ut med sex nummer per år och publiceras av det oberoende förlaget Pharma Industry Publishing AB. Vi har ingen koppling till något annat företag eller organisation inom vare sig privat näringsliv eller offentlig sektor. Citera oss gärna, men ange källan – Onkologi i Sverige.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



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 8600 exemplar



Underhållsbehandling med Alimta efter första linjens behandling med cisplatin plus Alimta hos patienter med NSCLC (ej skivepitelcancer) ger 16,9 månaders överlevnad i Paramount-studien.



Paz-Ares LG., et al. J Clin Oncol. 2013 Aug 10;31(23):2895-902.

Alimta® 100 mg, 500 mg, pulver till koncentrat infusionsvätska, lösning (pemetrexed)
ATC-kod: L01BA04

Indikationer: Malignt pleuramesoteliom. ALIMTA används i kombination med cisplatin för behandling av kemoterapi-naiva patienter med icke-resektabelt, malignt pleuramesoteliom.
Icke-småcellig lungcancer. ALIMTA används i kombination med cisplatin som initial behandling av kemoterapi-naiva patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer av annan histologi än den dominerande skivepitelcellstypen. ALIMTA används som monoterapi vid underhållsbehandling av lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp hos patienter vars sjukdom inte progredierat. Behandlingen ska påbörjas omedelbart efter platinabaserad kemoterapi. ALIMTA används som monoterapi efter tidigare kemoterapi för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer av annan histologi än dominerande skivepitelcellstyp.

Kontraindikationer: Samtidig vaccination mot gula febern.

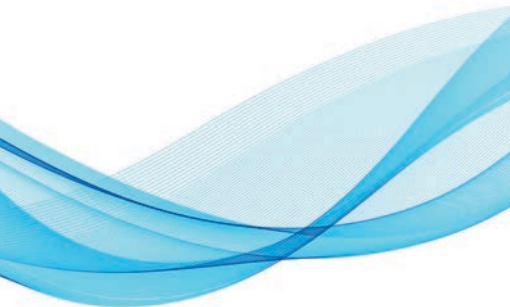
Datum för översyn av produktresumén: 2015-11-19

För ytterligare information och priser se www.fass.se

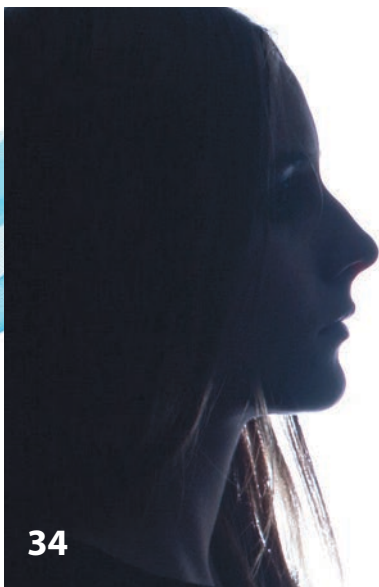
Rx, ej F

Eli Lilly Sweden AB, Box 721, 169 27 Solna. 08-737 88 00. www.lilly.se.

66



34



46



24



14



52



Bröstcancer

Även kort tids behandling med tamoxifen ger överlevnadsvinst 14
Maria Ekholm, Lisa Rydén, Pär-Ola Bendahl

Integrativ onkologi

Hög tid klassa komplementär och alternativ medicin som en viktig fråga i cancervården 24
Jonas Nilsson, Mikael Källman, Stefan Bergström

Immunterapi

Kombinationsbehandlingar – vägen framåt för immunterapi 28
Anna-Maria Georgoudaki, Mikael Karlsson

Barncancer

Barncanceröverlevarna – ny grupp i vården 34
Marianne Jarfelt

Statistik

P-värdet handlar om slump – inte om klinisk effekt 42
Anna Törner

Kluster i fokus

Kraftfullt cancerkluster på KI Campus 46
Gitte Strindlund

RCC i samverkan

Ny databas för pågående cancerstudier 52
Kerstin Granberg

Hematologi

Akut lymfatisk leukemi – är vuxna stora barn? 54
Helene Hallböök

Reflektion i tiden

"Det saknas en viktig diskussion om det oersättliga värdet av mänsklig kontakt" 60
Peter Lundström

Standardiserade vårdförlopp

Standardiserade vårdförlopp – vad kan vi lära av England? 66
Ola Bratt

Redaktörens rader

3

Redaktionsråd

4

Notiser

8



Hon är fortfarande här.

Avastin i front line förlänger tiden till återfall vid avancerad ovarialcancer¹.

Den progressionsfria överlevnaden (PFS) för patienter behandlade med Avastin och kemoterapi var i genomsnitt 18,2 månader jämfört med 12 månader för patienter som enbart fick kemoterapi¹.

Referenser:

1. Burger et al. NEJM 2011 Perren et al. NEJM 2011

Avastin® (bevacizumab), koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml. Monoklonal antikropp L01XC07, Rx, EF (Senaste produktresumé uppdaterad 2016-06-02)

Indikationer: Metastaserad kolorektalcancer: i kombination med fluoropyrimidinbaserad kemoterapi. Metastaserad bröstcancer: första linjens behandling i kombination med paklitaxel. Första linjens behandling i kombination med capecitabin till patienter där taxaner eller antracykliner inte anses lämpliga. Inoperabel, metastaserad eller recidiverad NSCLC: första linjens behandling i kombination med platinumbaserad kemoterapi. Avastin är också indicerat som första linjens behandling av patienter med NSCLC av icke skivepiteltyp med EGFR-aktiverande mutationer, i kombination med erlotinib. Avancerad och/eller metastaserad njurcellscancer: första linjens behandling i kombination med interferon alfa-2a. Avancerad epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer: primärbehandling i kombination med karboplatin och paklitaxel, eller som behandling efter första återfall av platinumbaserad sjukdom i kombination med karboplatin och gemcitabin för patienter som inte tidigare fått behandling med VEGF-hämmare. Avastin är även godkänt för behandling vid platinumresistent, recidiverande, sjukdom i kombination med paklitaxel, topotecan eller pegylerat liposomalt doxorubicin som fått högst två tidigare kemoterapiregimer, och ingen tidigare behandling med VEGF-hämmare. Kvarvarande, recidiverande eller metastaserad cervixcancer: i kombination med paklitaxel och cisplatin alternativt paklitaxel och topotecan till patienter som inte kan få platinumbaserad behandling. **Kontraindikationer:** Graviditet.

Varningar och försiktighet: GI-perforation, fistlar, sårbläckning, hypertension, proteinuri, tromboemboli, neutropeni, hjärtinsufficiens, blödning.

Förpackningar: Koncentrat till infusionsvätska, 100 mg bevacizumab i 4 ml och 400 mg bevacizumab i 16 ml.

För priser och fullständig information se www.fass.se, Roche AB, Tel 08-726 1200. SE/AVAO/0816/0001



AVASTIN®
bevacizumab



Blinicyto visar god effekt hos barn med akut lymfatisk leukemi

Enligt en internationell studie vars resultat nu publicerats i Journal Of Clinical Oncology (JCO) har Blincyto visat sig ha god effekt på barn med akut lymfatisk leukemi av B-cellstyp (B-ALL). ALL är den vanligaste typen av cancer hos barn.

EU-kommissionen godkände tidigare i år Blincyto (blinatumo-mab) för behandling av akut lymfatisk leukemi av B-cellstyp (B-ALL) hos vuxna patienter som fått återfall eller inte längre är hjälpta av behandling med cytostatika. Amgen gjorde därefter en tilläggsansökan för barn baserade på data från fas I/II-studien 205, där man fann att behandling med Blincyto gav komplett remission hos ett kliniskt betydande antal patienter med recidiverande eller refraktär B-ALL. 39 procent av barnen med ALL uppnådde en komplett remission efter de två första behandlingarna (inga tecken på kvarvarande sjukdom vid utvärdering efter behandling) och 52 procent av dessa hade inga molekulära spår av kvarvarande sjukdom (MRD).

Källa: Amgen

Prostatacancerbehandling kan ges i högre dos och under kortare period

En skandinavisk studie har undersökt biverkningar från strålbehandling hos män med prostatacancer som bedöms vara av mellanrisk. Forskare har jämfört biverkningar från hypofraktionerad strålbehandling (7 tillfällen med hög dos under 2,5 veckor) med en standardbehandling (39 strålningstillfällen med låg dos under 8 veckor), utan att se någon signifikant skillnad i andel biverkningar på urin-, tarm- samt sexuell funktion två år efter behandlingen.

– Vår studie visar att patienter upplever få och liknande biverkningar som vid standardbehandling, trots en kraftig ökning av dos per behandlingstillfälle, säger Anders Widmark, professor vid Institutionen för strålningsvetenskaper vid Umeå universitet och huvudprövare i studien.

– För patienterna skulle det innebära stora fördelar med 7 behandlingar under drygt 2 veckor, i stället för 39 behandlingar under 8 veckor, om effektiviteten är lika bra eller bättre. Dessutom sparar också sjukvården stora resurser.

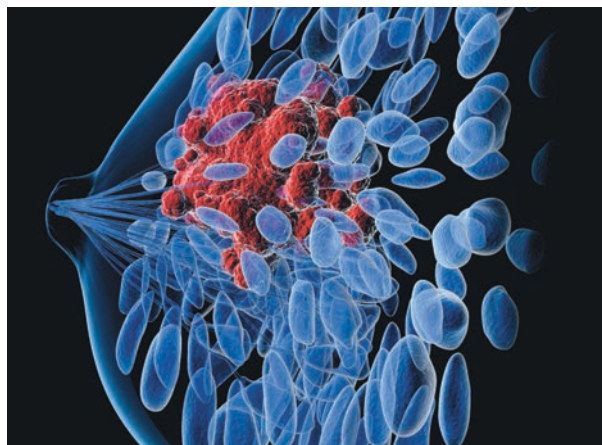
Källa: Umeå universitet

Mer träffsäker behandling av bröstcancer målet med studie på Akademiska

Effekten av läkemedelsbehandling mot bröstcancer är väldigt olika. Eftersom vården ännu saknar möjlighet att förutse resultatet erbjuds många patienter standardbehandling. Inom kort startas en studie på Akademiska sjukhuset där man systematiskt testar hur känsliga samtliga bröstcancertumörer är för olika läkemedel. Målet är att kunna erbjuda patienterna den mest träffsäkra behandlingen.

– Vi kommer att testa tumörvävnad från patienter som diagnostiserats för bröstcancer mot olika läkemedel i en provplatta. Metoden som används, FMCA (fluorometric microculture cytotoxicity assay) är utarbetad i Uppsala och gör det möjligt att svara på om tumören är känslig eller okänslig för en viss behandling. Genom att vid samma tillfälle testa hur tumören svarar mot många olika cancerläkemedel, både cytostatika och andra mediciner, kan vi få en personlig "resistensprofil" för varje tumör, säger Henrik Lindman, docent och överläkare i onkologi på Akademiska sjukhuset som ansvarar för projektet.

Källa: Akademiska sjukhuset



PET-centrum på Akademiska internationellt referenscentrum

PET-centrum på Akademiska sjukhuset har av GE Healthcare utsetts till prioriterad referenssite i Europa. Tillsammans med ett centrum i USA ska sjukhuset kliniskt utvärdera en ny PET-CT-kamera som bland annat används för helkroppsscanning för diagnostik av spridd cancersjukdom.

– Akademiska är först i Europa med att använda den nya PET-CT-kameran från GE Healthcare kliniskt på patienter. Kameran, Discovery MI, har en ny digital detektorteknik som ger bättre bildkvalitet och därmed säkrare diagnostik. Dessutom är den mer känslig vilket innebär att det behövs mindre mängd radioaktivitet för undersökningarna och att patienterna får lägre stråldosdoser, säger Adel Shalabi, verksamhetschef för bild- och funktionsmedicinskt centrum.

För PET-Centrum på Akademiska innebär avtalet tillgång till vetenskapligt applikationsstöd i form av utveckling av analysmetodik samt snabbare uppgradering av mjukvara för bildhantering och dataanalys. Enligt Adel Shalabi ger rollen som prioriterad referenssite stora möjligheter för sjukhuset att ytterligare marknadsföra sin PET-verksamhet både nationellt och internationellt.

Källa: Akademiska sjukhuset

Nu finns det en behandling för spridda neuroendokrina tumörer med ursprung från magtarmkanalen eller lungorna



NYA DATA: Patienter med avancerad progredierande icke-funktionell NET med ursprung från magtarmkanalen (GI-NET) eller lungorna som behandlades med Afinitor fick mer än 2,5 gånger längre progressionsfri överlevnad (PFS) än med placebo.

Afinitor® (everolimus) är indicerat för behandling av inoperabla eller metastaserande, väl differentierade (grad 1 eller grad 2) icke-funktionella neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna hos vuxna med progredierad sjukdom.

AFINITOR[®]
(everolimus) tabletter

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. *Neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna.* Afinitor är indicerat för behandling av inoperabel eller metastaserande, väl differentierade (grad 1 eller grad 2) icke-funktionella neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna 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 mg, 5 mg och 10 mg. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot rapamycinderivat. **Graviditet:** Everolimus rekommenderas inte under graviditet eller 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 skall 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. Prognostiska faktorer vid neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna: Hos patienter med icke-funktionella neuroendokrina tumörer med ursprung från mag-tarmkanalen eller lungorna och goda prognostiska faktorer, t ex primärtumör i ileum och normala kromogranin A-värden eller avsaknad av skelettpåverkan, bör en individuell nytta-riskbedömning göras innan behandling med Afinitor påbörjas. För ytterligare information beträffande: pris, dosering, varningar, övrig försiktighet, biverkningar och hantering se, www.fass.se. Senaste översyn av produktresumé 2016-05-26.



Artificiell intelligens avslöjar mekanism bakom hjärntumör

Forskare från Uppsala universitet har använt en datormodell för att studera hur hjärntumörer uppkommer. Studien illustrerar hur forskare i framtiden kommer att kunna utgå från storskaliga data för att hitta nya sjukdomsmekanismer och identifiera nya mål molekyler för behandling.

De senaste tio årens landvinningar inom molekylärbiologi har kraftigt förändrat hur cancerforskare arbetar. Från att tidigare ha arbetat nästan enbart med olika biologiska modeller, som celler, används numera storskaliga statistiska analyser i allt större omfattning för att kunna förstå hur cancersjukdomar fungerar och hitta nya behandlingar.

Forskare vid Uppsala universitet har tillsammans med kollegor på Göteborgs universitet och Chalmers tekniska högskola samt Freiburgs universitet utvecklat en ny algoritm, aSICS, som med hjälp av omfattande datamängder själv kan föreslå hypoteser om "vad som orsakar vad" i en cancercell.

I den studie som nyligen publicerats använde forskarna aSICS för att tolka data från hjärntumörer och kunde identifiera en ny mekanism bakom en extra aggressiv form av hjärntumör, så kallat mesenkymalt glioblastom.

– Enligt datormodellen orsakas mesenkymalt glioblastom delvis av förändringar i en gen som heter Annexin A2. För att verifiera resultatet från dataanalyserna undersökte vi prover från patienter och kunde visa att mesenkymalt glioblastom har en hög aktivitet av Annexin A2. Därefter prövade vi att slå ut Annexin A2 i cancerceller från patienter och då antingen dog cellerna, eller bytte till en mindre aggressiv form, säger Sven Nelander vid institutionen för immunologi, genetik och patologi vid Uppsala universitet, som lett studien tillsammans med en kollega i Freiburg.

Källa: Uppsala universitet

Akademiska först med genmodifierat virus mot neuroendokrina tumörer

I en patientstudie på Akademiska sjukhuset testas för första gången i världen ett genmodifierat, onkolytiskt virus, mot neuroendokrina tumörer.

Från att ha setts som ett dödligt hot kan virus i framtiden bli en ny behandling som kan bromsa och till och med bota svåra sjukdomar som cancer. I våras inleddes en patientstudie på Akademiska sjukhuset, den första i sitt slag i världen, där man testar ett genetiskt modifierat förkylningsvirus som specifikt angriper neuroendokrina, hormonproducerande tumörer.

– Om behandlingsmetoden visar sig vara säker och effektiv kan genmodifierade virus revolutionera cancervården genom att erbjuda en ny sorts behandling och förhoppningsvis även bot vid svårbehandlade cancerformer, säger Kjell Öberg, överläkare på Akademiska sjukhuset och seniorprofessor i onkologisk endokrinologi.

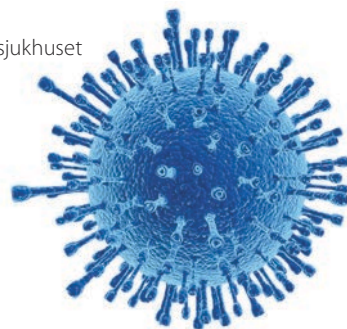
Han leder studien och betonar samtidigt att läkemedel ligger flera år framåt i tiden, men att forskningsstudien i sig ger viktig information för fortsatt utveckling av behandlingar baserade på virus och immunterapi.

Virusbehandlingen, som syftar till att stimulera kroppens immunförsvar lokalt, ges i form av injektioner direkt in i en leverartär. Det består av ett vanligt förkylningsvirus, adenovirus, som genmodifierats till att bli onkolytiskt vilket innebär att det endast letar upp och dödar specifika cancerceller, inte annan vävnad.

– Vi har hittills sett att patienterna får en kraftig lokal effekt i tumörcellerna när immunsystemet aktiveras. I början får man influensaliknande symtom som klingar av. Till våren räknar vi med att ha de första resultaten, säger Kjell Öberg.

Det onkolytiska viruset som används i studien, har utvecklats av en forskargrupp vid Uppsala universitet ledd av professor Magnus Essand. Onkolytiska virus används även i andra kliniska studier, exempelvis baserade på herpesvirus som orsakar munsår, och mässlingsvirus.

Källa: Akademiska sjukhuset



Pfizer får positive opinion för palbociklib

Europeiska läkemedelsmyndighetens vetenskapliga kommitté har lämnat ett positivt utlåtande och rekommenderar EU-kommissionen att godkänna IBRANCE (palbociklib) för behandling av kvinnor med hormonreceptorpositiv, human epidermal tillväxtfaktor 2-negativ (HR+/HER2-) lokalt avancerad eller spridd bröstcancer. CHMP:s positiva utlåtande gäller för IBRANCE i kombination med en aromatas-hämmare, liksom i kombination med fulvestrant för kvinnor som tidigare fått hormonell behandling. CHMP:s utlåtande kommer nu att behandlas av EU-kommissionen.

Om det godkänns kommer IBRANCE att bli det första läkemedlet i en ny läkemedelsklass för cancerbehandlingar, cyklinberoende kinas 4/6 (CDK 4/6)-hämmare, som godkänns av EU-kommissionen.

Källa: Pfizer

NT-RÅDET FORTSÄTTER REKOMMENDERA OPDIVO (NIVOLUMAB)¹

PD-1-hämmarna har återigen blivit konkurrensutsatta och bedömda. Utfallet av denna tredje förnyade konkurrensutsättningen har inte föranlett ändring av NT-rådets tidigare rekommendation för OPDIVO:

- OPDIVO som monoterapi är rekommenderat som förstahandsval vid nyinsättning av PD1-hämmare vid **behandling av malignt melanom**
- OPDIVO rekommenderat vid **behandling av icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp enligt godkänd indikation**. Rekommendation att testa patienter för PD-L1-uttryck innan behandling sätts in. Under en övergångsperiod då analysmetoden för testet görs tillgänglig i hela landet kan undantag göras från detta
- OPDIVO rekommenderat som **behandling av icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp efter kemoterapi**
- OPDIVO rekommenderat som behandling vid **avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling**



OPDIVO som monoterapi eller i kombination med ipilimumab är indicerat för behandling av vuxna med avancerad (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom.



OPDIVO är indicerat för behandling av vuxna med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare kemoterapi.



OPDIVO är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling.

¹ <http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Rekommendationer1/>

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC17. **Dosering:** OPDIVO som monoterapi: 3 mg/kg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. OPDIVO i kombination med ipilimumab: 1 mg/kg nivolumab administrerat intravenöst under 60 minuter var tredje vecka de första 4 doserna i kombination med 3 mg/kg ipilimumab administrerat intravenöst under 90 minuter. Detta följs av 3 mg/kg nivolumab administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. **Indikationer:** OPDIVO® är indicerat för behandling av vuxna med:

- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom som monoterapi eller i kombination med ipilimumab. Jämfört med nivolumab monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad med kombinationen nivolumab och ipilimumab endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1.
- lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare kemoterapi.
- avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling.

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. OPDIVO® är associerat med immunrelaterade biverkningar. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning av OPDIVO® kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när nivolumab administrerades i kombination med ipilimumab jämfört med nivolumab som monoterapi. **Melanom:** Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO®. **Icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp:** Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO®.

Förpackningar: 1 injektionsflaska om 4 ml eller 10 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 28 juli 2016. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.se



Bristol-Myers Squibb

WWW.BMS.SE OKT 2016 1506SE16PR12366-01

OPDIVO®
(nivolumab)



David Bryder får 2016 års Tobiaspris på totalt 10,1 miljoner kronor.

Lundaforskare prisas för banbrytande upptäckter om blodstamceller

Tobiaspriset är ett av Sveriges största enskilda forskarpris och delas ut till minne av Tobias som avled i en svår blodsjukdom bara 17 år gammal.

Kungliga Vetenskapsakademien har beslutat att Tobiaspriset 2016, på 10,1 miljoner kronor, ska gå till David Bryder, forskargruppchef och universitetslektor på avdelningen för molekylär hematologi vid Lunds universitet. Motiveringen lyder: "För hans banbrytande forskningsinsatser avseende blodcellnybildning, faktorer som reglerar blodstamcellers mognadsprocess, och blodstamcellers åldrande, vilka har stor betydelse för resultaten vid stamcellstransplantation".

Det är blodstamcellerna som försörjer kroppen med miljarder blodkroppar varje dag. Om det uppstår en störning i produktionen, som vid leukemi, kan det ibland vara nödvändigt att ersätta patientens benmärg med nya, friska blodbildande celler donerade av en annan individ. Detta sker genom stamcellstransplantation.

– David Bryders grundforskning bedöms ha stor betydelse för förståelsen av hur enskilda stamceller bibehålls och utvecklas, en kunskap som sannolikt kommer att bidra till att förbättra metoderna för stamcellstransplantationer, säger professor Klas Kärre, sakkunnig och medlem i priskommittén.

Bryders innovativa forskningsprogram bygger på ett nytt sätt att "streck-kod-märka" celler för att spåra utvecklingslinjer inom blodcellsnybildning.

Bryder har bidragit till att kartlägga hur blodstamceller mognar och vilka faktorer som styr bildningen av olika celler. Han har dessutom kartlagt egenskaper hos blodstamceller som förändras vid åldrande, ett fält där han är bland de internationellt ledande.

Källa: Kungl. Vetenskapsakademien

CHMP rekommenderar villkorat godkännande av NINLARO vid myelom

Resultatet från den pivotala fas 3-studien TOURMALINE-MM1 visade att tillägg av NINLARO till lenalidomid och dexametason ger en signifikant längre progressionsfri överlevnad jämfört med placebo plus lenalidomid och dexametason i denna patientpopulation. Patienterna i studien fortsätter med behandling fram till sjukdomsprogression med planerade ytterligare analyser av långsiktiga behandlingsresultat så som överlevnadsdata.

– Det här är goda nyheter och en väldigt positiv utveckling för myelompatienter i Europa, säger Eric Low, verkställande chef för Myeloma UK, och styrelsemedlem i Myeloma Patients Europe.

– Förbättringen av progressionsfri överlevnad i detta svårbehandlade stadium av myelom är signifikant. Utöver ixazomibs effekt hos patienter med reciderande och/eller refraktärt multipelt myelom, har den en hanterbar biverkningsprofil och administreras oralt. Det gör ixazomib till ett väldigt efterlängtat nytt behandlingsalternativ för denna allvarliga och komplexa cancer. Det är viktigt att subventionsmyndigheter får all relevant information för att säkerställa deras godkännande av ixazomib.

Källa: Takeda

De ska utveckla framtidens röntgenutrustning

Den teknik som idag används för medicinsk avbildning saknar på grund av bristande upplösning ofta möjlighet att avbilda relevanta smådetaljer. Genom ett stort forskningsanslag ska forskare vid KTH ändra på det genom att utveckla röntgenteknik som producerar bilder som är tio gånger mer detaljrika.

Idag finns ett flertal sätt att undersöka hur våra kroppar ser ut invärtes. Den allra mest klassiska avbildningsmetoden är datortomografi, röntgen som ger en övergripande bild av kroppen, huvudsakligen avseende struktur.

Numera vill man emellertid i ökande grad också kunna avbilda funktionen hos olika delar av kroppen, gärna på molekylär nivå. Då har vi tekniker som magnetresonanstomografi (MR) och ultraljud (US) som kan ge fysiologisk funktion, medan tomografikameror såsom SPECT och PET kan ge insikt på just molekylär funktionsnivå.

– En bild säger som bekant mer än tusen ord, särskilt inom det biomedicinska området. Med högre upplösning i de makroskopiska metoderna, de minsta detaljer som man kan observera, kan vi förvänta oss ökad biomedicinsk förståelse och förbättrade framtida diagnostiska verktyg, säger Hans Hertz, professor i biomedicinsk fysik vid KTH.

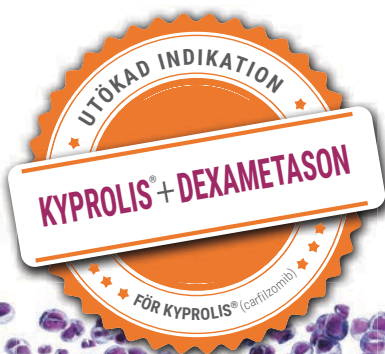
Han är huvudsökande för forskningsprojektet Molecular X-Ray Micro Imaging som nu alltså erhållit drygt 33 miljoner kronor fördelat över fem år från Knut och Alice Wallenbergs stiftelse.

Klassisk röntgen ger bäst upplösning och befinner sig rent detalj-nivåmässigt mellan nivån 0,1 mm (möss) och 0,5 mm (människa).

– Då får vi dock nästan bara strukturell information. MR och US ligger runt 1 mm medan molekylära metoder PET och SPECT på 2-3 mm. I det här forskningsprojektet avser vi utveckla molekylär medicinsk avbildning med den högre upplösningen hos ett röntgensystem. Vårt mål är att nå 0,1 mm och fortfarande ha acceptabla exponeringstider och doser.

Det innebär tio gånger bättre detaljrikedom för den medicinska avbildningen.

Källa: KTH



**KYPROLIS® + DEXAMETASON
SIGNIFIKANT BÄTTRE ÄN
BORTEZOMIB +
DEXAMETASON GÄLLANDE
PFS* OCH RESPONSFREKVEN
I DIREKT JÄMFÖRANDE
STUDIE (ENDEAVOR)¹**

När multipelt myelom recidiverar

SVARA

med styrkan av Kyprolis® (carfilzomib)

ENDEAVOR – Kyprolis® i kombination med dexametason för behandling av patienter med recidiverande multipelt myelom^{1,2}

Säkerhet och effekt av Kyprolis® utvärderades i en randomiserad, öppen multicenterstudie av Kyprolis® plus dexametason (Kd) jämfört med bortezomib plus dexametason (Vd). Totalt 929 patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom som tidigare hade genomgått 1 till 3 behandlingslinjer rekryterades och randomiserades.

- **Djupet av respons** **Dubbelt så många patienter uppnådde komplett respons, CR**
12,5 % med Kd vs 6,2 % med Vd ($p < 0,0005$), $\geq$ VGPR 54,3% med Kd vs 28,6% med Vd ($p < 0,0001$)²
- **Varaktig effekt** **Fördubblad progressionsfri överlevnad**
I median 18,7 mån med Kd jämfört med 9,4 mån med Vd ($p < 0,0001$)²

ASPIRE – Kyprolis® i kombination med lenalidomid och dexametason för behandling av patienter med recidiverande multipelt myelom^{2,3}

Säkerhet och effekt av Kyprolis® utvärderades i en randomiserad, öppen multicenterstudie med 792 patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom, där kombinationen Kyprolis® med lenalidomid och dexametason (KRd) utvärderades i förhållande till behandling med enbart lenalidomid och dexametason (Rd)

- **Djupet av respons** **Nästan 1 av 3 patienter uppnådde CR med KRd**
32 % med KRd vs 9 % med Rd deskriptivt ($p < 0,001$), $\geq$ VGPR 69,9 % med KRd vs 40,5 % med Rd ($p < 0,001$)
- **Varaktig effekt** **> 2 år progressionsfri överlevnad med KRd**
I median 26,3 mån för KRd vs 17,6 mån för Rd ($p < 0,0001$)

Behandlingen kan fortgå tills sjukdomen progredierar eller tills oacceptabel toxicitet²

AMGEN

Gustav III:s Boulevard 54, 169 27 Solna, www.amgen.se

Kyprolis® (carfilzomib) R_x, EF, ATC: L01XX45.10 mg, 30 mg, 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning. Indikation: Kyprolis® i kombination med **antingen** lenalidomid och dexametason eller **enbart** dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling. För fullständig information vid förskrivning samt produktresumé, Amgen aug 2016, www.fass.se

Referenser: **1)** Dimopoulos MA et al. Lancet Oncol 2016;17:27–38. **2)** Kyprolis® (carfilzomib) Produktresumé, Amgen augusti 2016, www.fass.se.

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

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

*PFS Progressionsfri överlevnad.

SWE-P-CARF-0816-035843

Kyprolis ▼
(carfilzomib)

Även kort behandling med **TAMOXIFEN** *ger överlevnadsvinst efter 25 års uppföljning*

Två års behandling med tamoxifen ger en överlevnadsvinst hos premenopausala kvinnor med östrogenreceptorpositiv bröstcancer. Det visar resultat från en prospektivt randomiserad fas III-studie med en medianuppföljningstid om 26 år. Majoriteten erhöll ingen annan systemisk behandling vilket ger en unik möjlighet att studera långtidseffekten av tamoxifen oberoende av annan adjuvant systemisk behandling.



Drygt 8 000 kvinnor drabbas av bröstcancer varje år i Sverige. Ungefär en fjärdedel av dem som insjuknar är yngre än 55 år. Mellan 80 och 90 procent av all primär bröstcancer är hormonreceptorpositiv, det vill säga uttrycker östrogenreceptorer och ofta även progesteronreceptorer.

Hos premenopausala kvinnor är andelen hormonreceptorpositiva tumörer något lägre, men de utgör ändå majoriteten av all bröstcancer även i denna åldersgrupp. Efter diagnos analyseras en rad olika biomarkörer från tumörvävnad, vilka tillsammans med tumörstadium används för att skatta prognos och prediktera effekt av behandling. Modern adjuvant behandling är ofta multimodal och kan inkludera en eller flera av följande behandlingsalternativ: Cytostatika, antikroppsbehandling, endokrin behandling, bisfosfonatbehandling och strålbehandling. Här fokuserar vi på hormonreceptorpositiv bröstcancer hos

premenopausala kvinnor och vilken betydelse adjuvant endokrin behandling med tamoxifen har på lång sikt.

BRÖSTCANCER OCH ÖSTROGEN

1896 rapporterade den skotske kirurgen George Thomas Beatson om tumörkrympande effekt efter att ha genomfört bilateral oophorektomi hos kvinnor med avancerad bröstcancer. Det anses vara en av de första studier som påvisat sambandet mellan bröstcancer och kvinnliga könshormoner.¹ Därefter tog det ytterligare 60 år till dess Elwood Jensen och hans kollegor identifierade östrogenreceptorn (ER) som finns överuttryckt vid hormonreceptorpositiv bröstcancer och som är involverad i att signalera de östrogena tillväxtsignalerna till cellkärnan. Östrogen binder till ER och resulterar i tillväxt av bröstcancer och det är denna mekanism som utnyttjas vid anti-hormonell behandling.

TAMOXIFEN – VERKNINGSMEKANISM

Tamoxifen är en selektiv östrogenreceptor modulator (SERM) som i levern metaboliseras till aktiva metaboliter med hög affinitet för ER. I bröstvävnad fungerar dessa metaboliter som antagonister varpå transkriptionen av östrogenberoende gener inhiberas och cellerna försätts i G0 och G1-fas, och celledningen avstannar. Tamoxifen utvecklades under slutet av 1960-talet i syfte att ta fram ett

”dagen efter-piller”, men trots lovande prekliniska resultat hade drogen ingen antikonceptiv effekt på människor. Även om sambandet mellan östrogen och bröstcancer var känt vid den här tidpunkten var området inte prioriterat. Kontrollerade studier avseende effekten av tamoxifen initierades senare och i början av 1970-talet godkändes tamoxifen för behandling av avancerad bröstcancer.

Ett decennium senare kunde man även visa att tamoxifen ökade den recidivfria överlevnaden (RFS) och den totala överlevnaden (OS) hos postmenopausala kvinnor när det gavs som adjuvant behandling efter primär bröstcancer. I den första metaanalysen från Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) 1988 noterades inte någon signifikant effekt av tamoxifen hos kvinnor under 50 år och det ansåg man bero på att premenopausala kvinnors östrogennivåer var alltför höga för att tamoxifen skulle kunna ge upphov till en tillräcklig antiöstrogen effekt.² Det var först i början av 1990-talet som rekommendationen utvidgades till att omfatta även premenopausala kvinnor.³

SBII:2PRE – VIKTIG STUDIE

Till en början var inte heller associationen mellan ER-uttryck och effekt av tamoxifen helt fastställd. Förutom den blockerande effekten av ER ansågs tamoxifen ha effekter som var oberoende av ER och därför inkluderades även pa-



"Tamoxifen utvecklades under slutet av 1960-talet i syfte att ta fram ett "dagen efter-piller", men trots lovande prekliniska resultat hade drogen ingen antikonceptiv effekt på människor."

tienter vars tumörer var ER-negativa eller där ER-status var okänd i de tidiga adjuvanta tamoxifenstudierna.

På 1980-talet tog de Sydöstra och Sydsvenska Bröstcancergrupperna initiativ till en randomiserad fas III-studie (SBII:2pre) med syfte att undersöka effekten av tamoxifen hos premenopausala kvinnor som opererats för primär bröstcancer. Mellan 1984 och 1991 randomiserades 564 premenopausala kvinnor till antingen två års behandling med tamoxifen eller ingen ytterligare systemisk behandling. Studien rapporterades för första gången 2005 och med en medianuppföljning på närmare 14 år sågs tamoxifen signifikant öka RFS hos patienter vars tumörer var ER+ och/eller PR+ (Relative Risk (RR)=0,65; 95% konfidenstervall (CI), 0,48-0,89; P=0,006). Avseende OS kunde ingen signifikant skillnad påvisas för denna subgrupp (RR=0,79; 95% CI, 0,57-1,10; P=0,16), men mot slutet av uppföljningstiden kunde man notera en begynnande separation av överlevnadskurvorna.⁴

"CARRYOVER-EFFEKT"

Att effekten av ett läkemedel kan kvarstå efter att behandlingen avslutats brukar benämnas "carryover-effekt" och detta har beskrivits i flera bröstcancerstudier med lång uppföljningstid. I EBCTCG:s metaanalys från 2011, där 5 års tamoxifenbehandling jämfördes mot ingen behandling, var skillnaden avseende bröstcancerrelaterad mortalitet 3% i absoluta tal efter 5 år, jämfört med 9% vid år 15, det vill säga 10 år efter avslutad behandling.⁵ I ATLAS-studien, där patienter utan recidiv efter 5 års tamoxifenbehandling randomiserades mellan att fortsätta ytterligare 5 år med tamoxifen eller att sluta, var den absoluta effekten avseende bröstcancerrelaterad mortalitet 0,2% vid år 10 men 2,8% vid år 15.⁶ aTTom-studien hade ett snarlikt upplägg och visade liknande resultat.⁷

Vår hypotes var att det skulle gå att påvisa "carryover-effekt" avseende mortalitet efter längre uppföljning än 15 år. Huvudsyftet var därför att undersöka långtidseffekterna (>15 år) av 2 års adjuvant tamoxifen-behandling jämfört med ingen adjuvant systemisk behandling avseende total mortalitet och bröstcancerrelaterad mortalitet hos premenopausala kvinnor som opererats för bröstcancer. Ett andra mål var att undersöka effekten i olika subgrupper över tid.

METODEN SOM ANVÄNDES

Inklusionskriterierna var premenopausala patienter som opererats för bröstcancer stadium II, oberoende av primärtumörens hormonreceptorstatus. Patienterna randomiserades mellan 2 års behandling med tamoxifen (n=276) eller ingen ytterligare systembehandling (n=288). Sju patienter erhöll adjuvant cytostatikabehandling och en patient fick också behandling med goserelin (Tabell 1). Det inkluderades 137 patienter från Sydöstra sjukvårdsregionen och 427 från den Södra sjukvårdsregionen och behandlingen bestod av tamoxifen 40 mg (Sydöstra) eller 20 mg (Södra) dagligen under två år. Patienterna följdes regelbundet upp med mammografi och kliniska kontroller upp till 10 år med rapportering till Onkologiskt Centrum i Linköping respektive Lund. För att i den aktuella studien studera effekt på total mortalitet och bröstcancerrelaterad mortalitet genomfördes ett registeruttag från Dödsorsaksregistret i april 2014. Ett dödsfall definierades som bröstcancerrelaterat i de fall där bröstcancer var angivet som en bidragande orsak till dödsfallet.

Hormonreceptoranalyser med cytosolbaserade metoder genomfördes för majoriteten av patienterna efter den primära operationen (ER; n=457, PR; n=449). Under 2003 samlades paraffinbäddad tumörvävnad in (n=500) och tissue mi-

croarrays (TMAs) konstruerades. Immunohistokemiska analyser (IHC) för bland annat ER, PR, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) och Ki67 genomfördes och >10% användes som gränsvärde för ER/PR-positivitet. Eftersom IHC är standardmetod idag valde vi i den aktuella studien att primärt använda IHC-data och endast komplettera med data från cytosol-baserade metoder i de fall IHC-data saknades. Överensstämmelsen mellan dessa metoder är god.⁸ Sammantaget fanns hormonreceptordata att tillgå för 96% av de inkluderade patienterna.

LÅNGTIDSUPPFÖLJNING

Kumulativ mortalitet (CM) och kumulativ bröstcancerrelaterad mortalitet (CBCM) valdes som primär och sekundär endpoint och alla analyser utfördes utifrån intention-to-treat-principen. Eftersom uppföljningstiden i den aktuella studien översteg 25 år för de patienter som fortfarande var vid liv i april 2014, bedömdes risken för dödsfall utan relation till bröstcancer som betydande och därmed var vi tvungna att i de statistiska analyserna ta hänsyn till så kallade konkurrerande risker (competing risks). Detta innebär att patienternas uppföljningstid räknas fram till dess att de drabbas av den konkurrerande händelsen, därefter censureras de från den statistiska analysen på samma sätt som studiedeltagare som lämnar studien av andra skäl. Vid långtidsuppföljning ger detta tillvägagångssätt en mer sann bild av det verkliga utfallet. Långtidsuppföljning är ofta associerad med icke-proportionerliga hazarder, alltså att mortaliteterna inte kan antas vara proportionerligt lika över hela uppföljningsperioden. Därför valde vi – utöver att studera överlevnadseffekterna under hela uppföljningsperioden – att även dela in i tre separata tidsperioder. Eftersom RFS och OS vid 5 år var primärt respektive sekundärt effektmått i originalstudien och då EBCTCG rapporterat uppföljning vid 15 år valde vi följande intervall för de tidsberoende analyserna: 0-5 år, >5-15 år och >15 år.

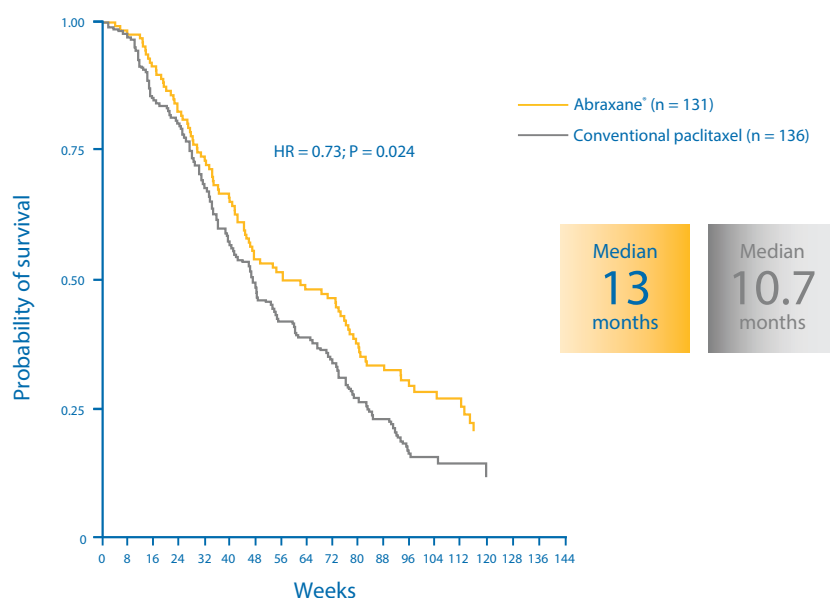
EFFEKT AV TAMOXIFEN PÅ CM OCH CBCM

Medianuppföljningstiden för de patienter som var vid liv i april 2014 var 26,3 år (22,7-29,7). Av 314 dödsfall bedömdes

EXTENDED OVERALL SURVIVAL

Abraxane[®] (nab-paclitaxel) provides an advantage in median overall survival of 13.0 months vs 10.7 months with conventional paclitaxel in > 1st-line metastatic breast cancer patients^{1,2*}

Significantly improved overall survival for > 1st-line patients



Gradishar WJ, et al. *J Clin Oncol* 2005;23:7794–803.
Reprinted with permission. © (2014) American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

References: 1. Abraxane[®] Summary of Product Characteristics;
2. Gradishar WJ, et al. *J Clin Oncol* 2005;23:7794–803.

Abraxane[®] (paclitaxel formulated as albumin bound nanoparticles) is a registered trademark of Celgene Corporation.

Abraxane 5 mg/ml pulver till infusionsvätska, suspension. Innehåller paclitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar. ATC-kod: L01CD01. Rx. EF.
Indikation: Abraxane är indicerat som monoterapi för behandling av metastaserande bröstcancer hos vuxna vid terapivikt efter första linjens behandling eller då standardbehandling innehållande antracyklin inte är lämplig. Indicerat i kombination med gemcitabin för första linjens behandling av vuxna patienter med metastaserande adenocarcinom i pankreas. Indicerat i kombination med karboplatin för första linjens behandling av icke småcellig lungcancer hos vuxna patienter som inte är kandidater för potentiellt kurativ kirurgi och/eller strålbehandling. **Dosering:** Abraxane bör endast ges under överinseende av kvalificerad onkolog som är specialiserad på cytostatikabehandling. Abraxane ska inte ersätta eller ersättas med andra formuleringar av paclitaxel. Se produktinformation för dosering. **Kontraindicerat** vid överkänslighet mot paclitaxel, amning och hos patienter som har ett neutrofilantal på <1,5 x 10⁹/L före behandlingsstart. **Fertilitet, graviditet och amning:** Risk för bestående infertilitet hos män, bör inte användas under graviditet, kontraindicerat under amning. **Biverkningar:** Vanligt förekommande neutropeni, leukopeni, anemi, perifer neuropati, illamående, diarré, alopeci, artralgi. Överkänslighetsreaktioner, sepsis. Asteni/trötthet har rapporterats, att beakta vid bilkörning. Förpackningar: 1 injektionsflaska á 100 mg eller 250 mg paclitaxel. Datum för senaste översyn av produktresumé: 2015-07-28.

Den här produktinformationen är en förkortad version. För fullständig produktinformation, dosering och pris, se www.fass.se.

Celgene AB, 164 51 Kista, tel +46 8 7031600, www.celgene.se

TABELL 1. PATIENT OCH TUMÖRKARAKTÄRISTIKA FÖR DEN TAMOXIFENBEHANDLADE GRUPPEN RESPEKTIVE

	Tamoxifenbehandlade gruppen (n=276)	Kontrollgruppen (n=288)
Ålder (år), n (%)		
Median (range)	45 (25–57)	45 (26–58)
<40	51 (19)	61 (21)
40–49	178 (65)	184 (64)
≥50	47 (17)	43 (15)
Tumörstorlek (mm), n (%)		
Median (range)	25 (5–75)	22 (2–50)
≤20	85 (31)	122 (42)
>20	190 (69)	166 (58)
Uppgift saknas	1	0
Lymfkörtelmetastaser, n (%)		
Median (range)	2 (0–21)	2 (0–22)
0	83 (30)	77 (27)
1–3	135 (49)	140 (49)
≥4	57 (21)	70 (24)
Uppgift saknas	1	1
Histologisk grad (NHG), n (%)		
1	27 (11)	32 (12)
2	104 (42)	116 (44)
3	118 (47)	117 (44)
Uppgift saknas	27	23
ER, n (%)		
Positiv	170 (65)	192 (69)
Negativ	92 (35)	87 (31)
Uppgift saknas	14	9
PR, n (%)		
Positiv	171 (66)	187 (67)
Negativ	90 (34)	91 (33)
Uppgift saknas	15	10
Subgrupper, n (%)		
ER+ (oavsett PR)	170 (62)	192 (67)
ER+/PR+	155 (60)	177 (64)
ER+/PR–	13 (5)	14 (5)
ER–/PR+	15 (6)	10 (4)
ER–/PR–	76 (29)	77 (28)
Uppgift saknas	17	10
HER2 (3+/amplifierat), n (%)		
Negativ	197 (86)	204 (84)
Positiv	31 (14)	38 (16)
Uppgift saknas	48	46
Cytostatika, n (%)	1 (<1)	6 (2)
Goserelin, n (%)	1 (<1)	0

Förkortningar: ER, östrogenreceptor; PR, progesteronreceptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2.

After failure of one 2nd generation TKI move to the 3rd generation.*

Iclusig® (ponatinib) ▼ – Potency approved

Fast response



Median time to MCyR in CP-CML responders: 2.8 months (84 days)^{1,2}

Median time to MMR in CP-CML responders: 5.5 months (168 days)^{1,2}

Deep response



38 % of CP-CML patients reached MMR¹ or even deeper response (MR4.5)²

Durable response



87 % of CP-CML responders maintained MCyR at 24 months (Kaplan-Meier estimate)¹

* **Iclusig** is a tyrosine kinase inhibitor (TKI) indicated in adult patients with¹

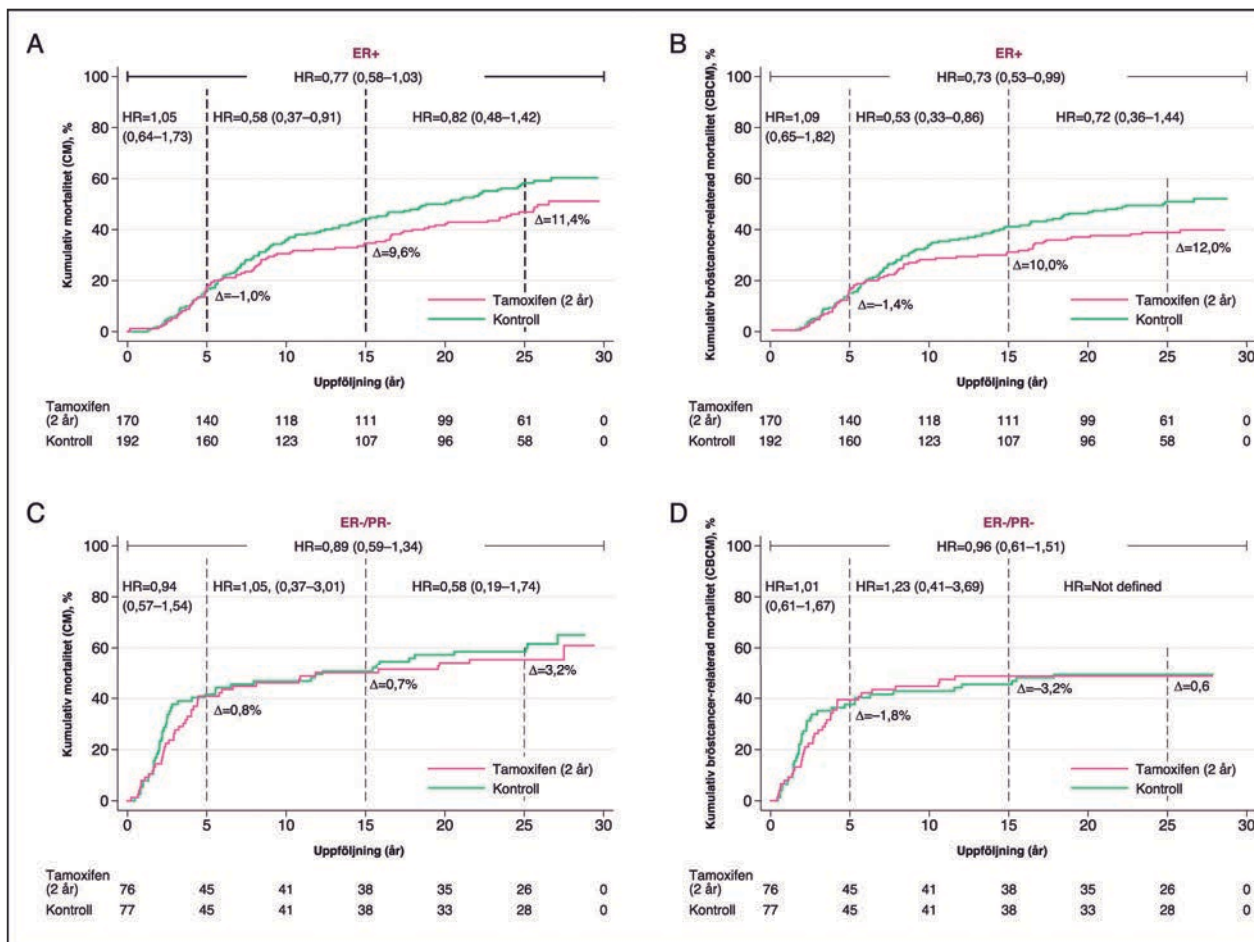
- chronic phase, accelerated phase, or blast phase chronic myeloid leukaemia (CML)
- who are resistant to dasatinib or nilotinib;
- who are intolerant to dasatinib or nilotinib and for whom subsequent treatment with imatinib is not clinically appropriate;
- or who have the T315I mutation
- Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia (Ph+ ALL)
- who are resistant to dasatinib;
- who are intolerant to dasatinib and for whom subsequent treatment with imatinib is not clinically appropriate;
- or who have the T315I mutation

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.


ICLUSIG
(ponatinib)

References: 1. Iclusig (ponatinib). Iclusig latest Summary of Product Characteristics. ARIAD Pharma Ltd. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002695/WC500145646.pdf Accessed September 2016. 2. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med 2013;369:1783-96.

Iclusig (ponatinib) 15 mg, och 45 mg filmdragerade tabletter. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Rx. F. ATC-kod: L01XE24. **Indicerat** för vuxna patienter med kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas, accelererad fas eller blastkris som är resistent mot dasatinib eller nilotinib; som är intolerant mot dasatinib eller nilotinib och för vilka påföljande behandling med imatinib inte är kliniskt lämplig; eller som har T315I-mutation; samt för vuxna patienter med Philadelphia-kromosompositiv akut lymfatisk leukemi (Ph+ ALL) som är resistent mot dasatinib; som är intolerant mot dasatinib och för vilka påföljande behandling med imatinib inte är kliniskt lämplig; eller som har T315I-mutation. **Varningar & försiktighet:** Ska sättas in av läkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av patienter med leukemi. Innan behandling med ponatinib inleds ska patientens kardiovaskulära status bedömas, inklusive sjukdomshistoria och kroppsundersökning, och kardiovaskulära riskfaktorer ska hanteras aktivt. Kardiovaskulär status ska även fortsättningsvis övervakas och medicinsk och stödande behandling för sjukdomstillstånd med en kardiovaskulär risk ska optimeras under behandling med ponatinib. Komplet blodstatus, kardiovaskulär status, leverfunktion och serumlipas bör kontrolleras och hanteras enligt SPC. Associeras med svår myelosuppression, kardiovaskulära biverkningar, pankreatit, levertoxicitet och reaktivering av hepatit B. Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling och bärare ska övervakas under och efter behandling. Patienter med myokardinfarkt, tidigare revaskularisering eller stroke i anamnesen bör inte behandlas med ponatinib. Överväg att avbryta behandlingen om ett fullständigt hematologiskt svar inte har uppnåtts efter 3 månader. Försiktighet rekommenderas vid bilkörning och användning av maskiner. ARIAD Pharma Ltd, Riverbridge House, Guildford Road, Leatherhead, Surrey KT22 9AD, Storbritannien. Produktresumén uppdaterad 2016-08. Besök www.fass.se för ytterligare information.



Figur 1. Kumulativ mortalitet (CM) och kumulativ bröstcancerrelaterad mortalitet (CBCM) baserat på given behandling för patienter med ER+ tumörer (A och B) och för patienter med ER-/PR- tumörer (C och D) för totala uppföljningstiden respektive olika tidsintervall. HR, hazard ratio; 95% CI inom parantes.

262 vara relaterade till bröstcancer. Förhållandevis många patienter avled under de första fem åren, sannolikt till följd av att endast ett fåtal patienter erhöi adjuvant cytostatikabehandling. Hos patienter med ER+ tumörer (n=362) var tamoxifen associerat med en marginellt minskad CM (Hazard ratio (HR)=0,77; 95% CI, 0,58–1,03; P=0,075) och en signifikant minskad CBCM (HR=0,73; 95% CI, 0,53–0,99; P=0,046). Som förväntat hade tamoxifen ingen effekt hos patienter med ER-/PR- tumörer (n=153) (CM: P=0,57 and CBCM: P=0,87). Subgrupperna med ER+/PR- tumörer (n=27) och ER-/PR+ tumörer (n=25) analyserades inte på grund av gruppernas ringa storlek och att händelserna var få. Resultaten för CM och CBCM för ER+ respektive ER-/PR- tumörer illustreras i Figur 1.

Med hänsyn till studiens storlek kan man inte förvänta sig statistiskt signifikanta resultat för de tidsberoende analy-

serna, men den största effekten observerades under perioden >5–15 år, där CM och CMBC närmast halverades för patienterna som behandlats med tamoxifen. Som förväntat var den positiva effekten av tamoxifen mindre tydlig för perioden efter 15 år till följd av färre händelser och därmed lägre statistisk styrka (power), men HRs av CM och CBCM indikerar ändå en möjlig "carry-over-effekt" avseende bröstcancerrelaterad mortalitet bortom år 15 (Figur 1).

Vad har dessa resultat för betydelse för dagens bröstcancerpatienter?

Våra resultat visar att 2 års adjuvant behandling med tamoxifen långsiktigt minskar risken att dö till följd av bröstcancer hos premenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer. Efter 25 års uppföljning var den relativa riskreduktionen 27% vilket motsvarade en absolut riskreduktion om 12%. Resultaten av denna studie är viktiga av flera

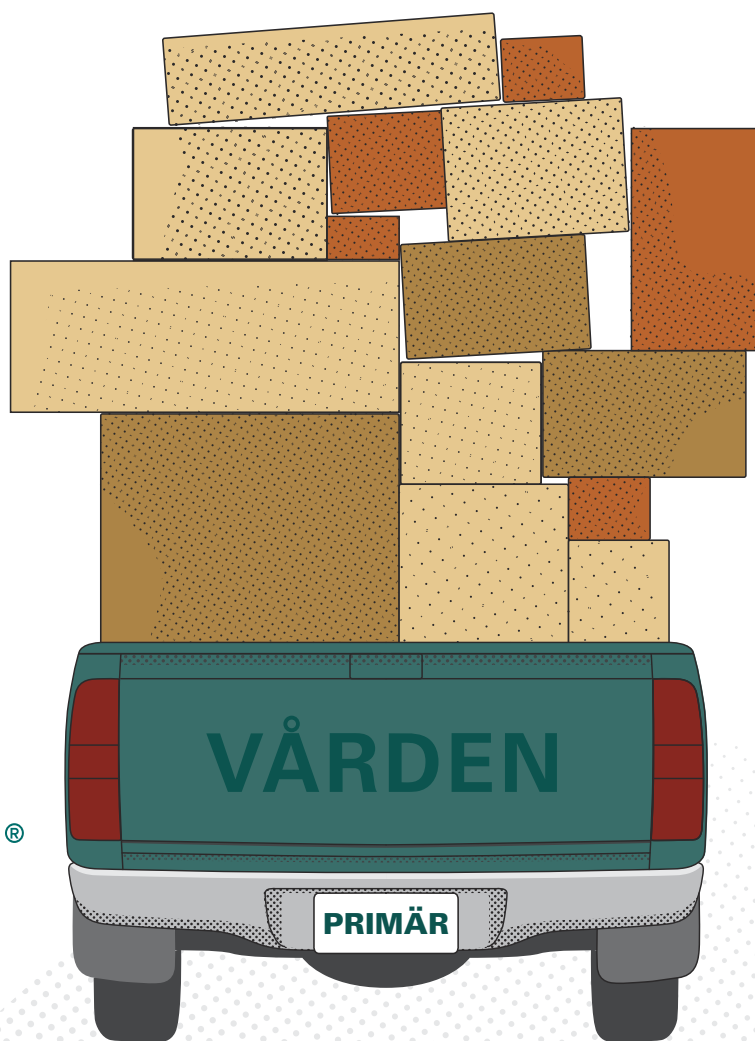
skäl. För det första är tamoxifen fortfarande förstahandsalternativet för majoriteten av de premenopausala patienterna med hormonreceptorpositiv bröstcancer. Därtill är det särskilt viktigt att studera effekten på lång sikt hos en åldersgrupp med lång förväntad överlevnad. Patienter med hormonreceptorpositiv bröstcancer har dessutom en tumörtyp som är förenad med ökad risk för sena recidiv.

Senare studier har visat att längre behandling med tamoxifen är mer effektivt. Enligt EBCTCG:s metaanalys minskar 5 års behandling med tamoxifen den relativa risken att dö i bröstcancer med cirka 30% vid 15 års uppföljning.⁹ ATLAS-studien (5 vs. 10 år med tamoxifen) publicerades 2013 och visade en absolut skillnad i bröstcancer mortalitet om 2,8% efter 15 års uppföljning och aTTom studien visade likvärdiga resultat.^{6,7} Sedan resultaten från SOFT/TEXT-studierna presenterats finns även ovariell suppression i kombination med

AV ~~BE~~LASTA

Pamorelin® (triptorelin) behöver endast ges var sjätte månad, vilket avlastar såväl patienten som vården.

6 av 10 patienter med lokalt avancerad eller metastaserande hormonberoende prostatacancer vill behandlas två gånger per år, istället för fyra.¹



REFERENS 1. European Urology vol 67 (2015), 176–180.

PAMORELIN™ (TRIPTORELIN) 3,75, 11,25 och 22,5 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension är en gonatropinfrisättande hormonanalog (ATC-kod: L02AE04). Pamorelin 3,75 mg är indicerat för behandling av avancerad prostatacancer, central pubertas praecox, symptomlindring vid endometrios och som behandling under och efter strålbehandling av lokalt avancerad hormonberoende prostatacancer. Pamorelin 11,25 mg och 22,5 mg är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserande hormonberoende prostatacancer och som behandling under och efter strålbehandling av lokalt avancerad hormonberoende prostatacancer. 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. Försiktighet är nödvändig hos patienter med ytterligare riskfaktorer för osteoporos då användning av GnRH-agonister kan leda till minskad benmineraldensitet. Hos kvinnor bör graviditet uteslutas innan behandlingen påbörjas. I sällsynta fall kan behandling med GnRH-agonister leda till avslöjande av tidigare upptäckt gonadotrop hypofysadenom. Det finns ökad risk för depression vid behandling med GnRH-agonister, patienter med känd depression bör övervakas noggrant. Prostatacancer: I enstaka fall kan sjukdomssymptomen tillfälligt förvärras p.g.a. en övergående ökning av serumtestosteronnivåerna. Noggrann övervakning bör ske under de första behandlingsveckorna särskilt hos patienter med metastaser i ryggkotor, risk för medullakompression och urinvägsobstruktion. Långvarig androgen deprivation är förknippad med en ökad risk för förlust av benmassa och kan leda till benskörhet och en ökad risk för frakturer. För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, bör forskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Pamorelin påbörjas. Patienter med en ökad risk för metabola eller kardiovaskulära sjukdomar ska utredas noggrant innan behandling påbörjas och följas upp under behandlingen. Central pubertas praecox: Vid behandling av barn med progressiv hjärntumör bör en noggrann och individuell bedömning göras av risker och fördelar. Pseudo pubertas praecox (gonadal eller adrenal tumör eller hyperplasi) och gonadotropin-oberoende pubertas praecox (testikeltoxikos, familjär Leydig cell hyperplasi) bör uteslutas. Glidning av femurepifys kan förekomma efter avslutad GnRH-behandling. Pamorelin är receptbelagt och ingår i läkemedelsförmånen. Texten är baserad på produktresuméer daterade 2015-12-12 (Pamorelin 3,75 mg) 2016-06-22 (Pamorelin 11,25 mg) 2016-06-27 (Pamorelin 22,5 mg). För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se.

tamoxifen eller aromatashämmare som ett alternativ till de yngsta kvinnorna som återfår ovariefunktionen efter adjuvant cytostatikabehandling.¹⁰

Många kvinnor upplever dock besvärande biverkningar av den endokrina behandlingen och enligt en svensk studie från 2012 hade en av tre kvinnor vid 3 års uppföljning avbrutit sin behandling.¹¹ Det finns en risk att kvinnor som får besked att de bör medicinera med endokrin behandling under 5-10 års tid upplever det som ett oöverstigit mål och därmed riskerar att avbryta behandlingen tidigt. Den rekommenderade behandlingstiden för tamoxifen bör fortsatt vara 5 år och förlängd endokrin behandling upp till 10 år bör övervägas för de patienter som löper högst risk för återfall. Däremot är det otvetydigt så att den största vinsten av tamoxifen hämtas hem under de första åren och de patienter som är i riskzonen för att avbryta sin behandling tidigt bör uppmuntras och stöttas i att åtminstone försöka fullfölja behandlingen i två år.

BETYDELSEN AV PR

I Sverige analyseras både ER och PR rutinmässigt. Den kliniska betydelsen har dock debatterats efter att EBCTCG-metaanalysen 2011 visade på liknande utfall hos patienter med ER+ tumörer, oavsett PR-status.⁹ I vår studie hade patienterna med ER+/PR+ tumörer en bättre effekt av tamoxifen uttryckt jämfört med dem vars tumörer uttryckte ER oavsett PR (data redovisas ej här). Det är välkänt att patienter med tumörer som saknar eller uttrycker låga PR-värden har sämre prognos och förutom endokrin behandling bör erbjudas adjuvant cytostatika. Flera studier har visat att PR är prediktivt för effekt av tamoxifen och då kunskapsläget fortfarande kan anses oklart finns anledning att vidare undersöka den kliniska betydelsen av PR i studier.¹²

SLUTSATS

Sammanfattningsvis visar resultaten från denna prospektivt randomiserade fas III-studie, med en medianuppföljningstid om 26 år, att 2 års behandling med tamoxifen ger en överlevnadsvinst hos premenopausala kvinnor med ER+ bröstcancer. Majoriteten erhöll ingen annan behandling vilket ger en unik möj-

lighet att studera långtidseffekten av tamoxifen oberoende annan adjuvant systemisk behandling.

Referenser

1. Beatson C. On treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet*. 1896;1896(2):162.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. The New England journal of medicine*. 1988 Dec 29;319(26):1681-92.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet*. 1992 Jan 11;339(8785):71-85.
4. Ryden L, Jonsson PE, Chebil G, Dufmats M, Ferno M, Jirstrom K, et al. Two years of adjuvant tamoxifen in premenopausal patients with breast cancer: a randomised, controlled trial with long-term follow-up. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2005 Jan;41(2):256-64.
5. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011 Nov 12;378(9804):1707-16.
6. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013 Mar 9;381(9869):805-16.
7. Gray RG RD, Handley K et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6953 women with early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31:(suppl; abstr 5).
8. Chebil G, Bendahl PO, Idvall I, Ferno M. Comparison of immunohistochemical and biochemical assay of steroid receptors in primary breast cancer--clinical associations and reasons for discrepancies. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2003;42(7):719-25.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011 Aug 27;378(9793):771-84.
10. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Lang I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2014 Dec 11.
11. Wigertz A, Ahlgren J, Holmqvist M, Forander T, Adolfsson J, Lindman H, et al. Adherence and discontinuation of adjuvant hormonal therapy in breast cancer patients: a population-based study. *Breast cancer research and treatment*. 2012 May;133(1):367-73.
12. Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003 May 15;21(10):1973-9.

MARIA EKHOLM, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGKLINIKEN LÄNSSJUKHUSET RYHOV, DOKTORAND VID INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER LUND, AVDELNINGEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI, LUNDS UNIVERSITET, MARIA.EKHOLM@MED.LU.SE



LISA RYDÉN, ÖVERLÄKARE, VO KIRURGI, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS OCH UNIVERSITETSLEKTOR, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER LUND, AVDELNINGEN FÖR KIRURGI, LUNDS UNIVERSITET, LISA.RYDEN@MED.LU.SE



PÄR-OLA BENDAHL, STATISTIKER, DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER LUND, AVDELNINGEN FÖR ONKOLOGI OCH PATOLOGI, LUNDS UNIVERSITET, PAR-OLA.BENDAHL@MED.LU.SE



Ny förbättrad behandling vid återfall av follikulärt lymfom.^{1,2}

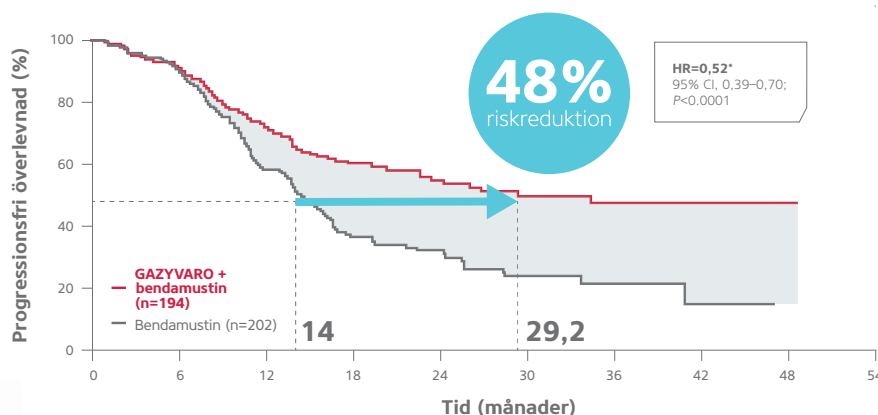
Ny behandlingsmöjlighet dubblar den progressionsfria överlevnaden.¹

I juli godkändes Gazyvaro ▼ för behandling av follikulärt lymfom hos patienter som återfallit under, eller upp till sex månader efter, induktions- eller underhållsbehandling innefattande rituximab.³

Den indikationsgrundande GADOLIN-studien visar att de patienter som fick Gazyvaro i kombination med bendamustin, närmast halverade sin risk för återfall eller död (48 %) jämfört med de patienter som behandlades enbart med bendamustin.

Den progressionsfria överlevnaden var dessutom dubbelt så lång, **29,2 månader vs 14,0 månader**, för de patienter som fick kombinationen Gazyvaro och bendamustin jämfört med patienterna i bendamustin-gruppen.¹

Gazyvaro erbjuder en möjlighet till mer än två års progressionsfri överlevnad för de patienter som inte svarat på tidigare behandling.^{1,2}



GAZYVAROTM
obinutuzumab

* Observationstiden i Gazyvaroarmen var 21,9 månader i median.

Referenser: 1. Sehn LH, et al. Lancet Oncol 2016; Published online June 23, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30097-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30097-3) 2. Casulo C, et al. J Clin Oncol 2015; 33:2516–2522. 3. Fass.se

GAZYVARO® (obinutuzumab) 1000 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning. Monoklonal antikropp L01XC02 (Rx,EF). Senaste produktresumé uppdaterad 2016-06-13. Indikationer: KLL: GAZYVARO i kombination med klorambucil är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och med komorbiditeter där fulldos fludarabinbaserad behandling inte är lämplig. Follikulärt lymfom: Gazyvaro i kombination med bendamustin följt av underhållsbehandling med Gazyvaro är indicerat för behandling av patienter med follikulära lymfom (FL) som inte svarat eller progredierat under eller upp till 6 månader efter behandling med rituximab eller rituximabinnehållande behandling. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som ingår i lösningen. **Förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 1000 mg (25 mg/ml). **För priser och fullständig information** se www.fass.se. Roche AB, Tel 08-726 1200.

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





Många cancersjuka användare – inte alltid ofarligt:

Hög tid klassa komplementär och alternativ medicin som en viktig fråga i cancervården

Inslagen av komplementär- och alternativ medicin (KAM) har ökat påtagligt i den svenska sjukvården. Alternativa produkter finns tillgängliga i ett stort antal butiker och är lättillgängliga vid försäljning över internet. Produkterna marknadsförs ofta som effektiva mot cancer eller andra allvarliga sjukdomar.¹ Trots detta har den svenska sjukvården inte bedömt KAM som en viktig fråga och ämnet diskuteras inte rutinemässigt med cancerpatienter i den kliniska vardagen. Orsaken är sannolikt multifaktoriell med både bristande intresse hos vårdpersonal och en ovilja hos patienten att diskutera ämnet vid mottagningsbesöket.

Enligt National Centre for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) definieras KAM som hälso- och sjukvård utanför konventionell sjukvård, det vill säga sådan som baseras på vetenskap och beprövad erfarenhet. Det finns dock en begreppsmässig skill-

nad mellan "komplementär" och "alternativ" medicin. Termen "komplementär" används när patienten använder icke-beprövade terapier som ett komplement till konventionell sjukvård, medan termen "alternativ" syftar till användning av icke-beprövade terapier istället för kon-

ventionell sjukvård.² Under senare år har dock begreppet "komplementär- och alternativ medicin" utmanats och flertalet studier föreslår att det skall ändras då de ingående termerna har olika betydelse och inte bör blandas ihop. Istället föreslås användning av begreppet "integrativ onkologi" i de fall konventionell cancerterapi kombinerat med de komplementära metoder som är evidensbaserade används i syfte att reducera symtom.³

"Vad inte alla patienter är medvetna om är att användande av vissa KAM-produkter inte alltid är riskfritt."

FLERA OLIKA UNDERKATEGORIER

Användandet av icke-konventionella terapier – oavsett om de är "komplementära" eller "alternativa" – kan delas in i flertalet underkategorier. Den första underkategorin är naturläkemedel, såsom örter, vitaminer och probiotika, vilka ofta säljs som kosttillskott. Den andra underkategorin är mind-body-terapier, som exempelvis meditation, relaxering, yoga, t'ai chi, musikterapi och qigong. Dessa terapier verkar vara effektiva för att lindra ångest och öka både sömnkvalitet och livskvalitet. Den tredje underkategorin är akupunktur som har utvärderats till att vara en säker metod för att lindra symtom som bland annat smärta, cytotostatikainducerat illamående och strålningssinducerad muntorrhet. Den fjärde och sista underkategorin inkluderar manipulativa kroppsbaserade metoder. I denna kategori hamnar terapier som massage, shiatsu, tui na, reflexologi etc. Vissa av dessa föreslås ha fördelaktiga effekter på ångest och smärta, men de kliniska studier som ligger till grund för detta har visats vara behäftade med metodologiska brister.⁴

SÅ SER ANVÄNDAREN UT

Flertalet studier indikerar att den typiska användaren av KAM är en yngre, välutbildad kvinna. Användaren har oftare högre inkomst och överlag högre social status än icke-användaren. De som använder KAM har oftare sämre livskvalitet och lider i större utsträckning av ångest, smärta och depression, samt hyser större misstro gentemot det konventionella vårdssystemet jämfört med icke-användaren.^{5,6}

Patienterna är dock oftast inte särskilt benägna att berätta om användandet av KAM för ansvarig vårdpersonal. I en något äldre amerikansk studie från 2001 med 831 patienter som använde KAM rapporterade omkring två tredjedelar att de inte berättade om sitt bruk för läkaren. Anledningarna var huvudsakligen att "det inte var viktigt för doktorn att veta om bruket" (61 procent) och "doktorn frågade aldrig" (60 procent). Endast 14 procent trodde att doktorn skulle ogilla användandet av KAM.⁷

Vad inte alla patienter är medvetna om är att användande av vissa KAM-produkter inte alltid är riskfritt. Det finns flertalet potentiellt skadliga naturläkemedel som teoretiskt kan interagera med konventionell cancerbehandling. Till exempel kan produkter som *Allium sativum*, *Ginkgo biloba*, *Echinacea purpurea*, *Panax ginseng*, *Hypericum perforatum* och *Piper methysticum* samtliga modulera enzymer som ingår i metabolismen av läkemedel såsom cytokrom p450 och läkemedelstransportören P-glykoprotein, och därmed ha potentiellt farmakokinetiska interaktioner med konventionella cancerbehandlingar.⁸ Dessa resultat får dock tolkas med försiktighet då det saknas studier kring kliniska implikationer av teoretiskt möjliga interaktioner.⁹ Dock visade Rakovitch et al. i en studie med 251 bröstcancerpatienter, att de som använde KAM löpte en högre risk för återfall än de som enbart behandlades enligt konventionell antitumoral terapi.¹⁰

Nyligen publicerades en systematisk litteraturstudie (REF vår artikel) i syfte att kartlägga hur stor andel av cancerpatienter i Skandinavien som använder KAM-terapier. Totalt granskades nio artiklar, varav fem från Norge, två från Sverige och två från Danmark. Prevalenssiffror på användningen av KAM varierade från 7,9 % till 53 % där skillnaden mellan de olika studierna framförallt återspeglades i metodiken kring hur man definierade KAM. Den mest frekventa begreppsdefinitionen inkluderade samtliga undergrupper av KAM och dessa studier visade prevalenssiffror på mellan 21,7 % och 53 %. De två studier som enbart undersökte användandet av naturläkemedel visade på 38,7 % respektive 46 % prevalens och baserades på norska respektive svenska data.

VIKTIG FRÅGA ATT DISKUTERA

Förekomsten av KAM tycks vara betydande, något som inte återspeglas i den kliniska vardagen för den konventionella medicinen. Anledningen till att patienterna använder dessa terapiformer verkar vara multifaktoriell.¹¹ Vissa patienter använder alternativa terapier i rent missnöje med och/eller skepsis gentemot konventionell vård medan andra använder KAM i högre tro på antroposofisk medicin.¹² Eftersom det finns resultat från tidigare studier som indikerar att patienter kan få ett ökat välbefinnande vid användning av vissa underkategorier av KAM som sannolikt är helt ofarliga, är det viktigt för klinikern att skilja på de metoder som verkar ha positiva effekter⁴, de som teoretiskt kan ha direkt skadliga effekter och de som verkar kunna försämra prognosen av vissa cancersjukdomar vid samtidigt intag av konventionell antitumoral terapi.¹⁰ Detta sammantaget gör att det är ännu viktigare att informera/utbilda både patienter och vårdgivare om de olika formerna av KAM för att kunna optimera diskussionerna om dessa metoder i den kliniska vardagen. Ett bra bokreferat om integrativ medicin presenterades av Wode och Hök Nordberg i Onkologi i Sverige nr 3/2016 "Grundläggande om evidensbaserad integrativ onkologi" där litterär fördjupning med boken "Integrative Oncology" av Abrams och Weil rekommenderas för den intresserade.

REFERENSER

1 Ritter. Mirakel för miljarder, <<http://www.fokus.se/2010/02/mirakel-for-miljarderd>> (2010).

2 Health, N. C. f. C. a. I. Complementary, Alternative, or Integrative Health: What's In a Name?, <<https://nccih.nih.gov/health/integrative-health>> (2008).

3 Rosenthal, D. S. & Doherty-Gilman, A. M. Integrative medicine and cancer care. The virtual mentor : VM 13, 379-383, doi:10.1001/virtualmentor.2011.13.6.msoc1-1106 (2011).

4 Deng, G. & Cassileth, B. Complementary or alternative medicine in cancer care-myths and realities. Nature reviews. Clinical oncology 10, 656-664, doi:10.1038/nrclinonc.2013.125 (2013).

5 Verhoef, M. J., Balneaves, L. G., Boon, H. S. & Vroegindewey, A. Reasons for and characteristics associated with complementary and alternative medicine use among adult cancer patients: a systematic review. Integr Cancer Ther. 4, 274-286 (2005).

6 Correa-Velez, I., Clavarino, A., Barnett, A. G. & Eastwood, H. Use of complementary and alternative medicine and quality of life: changes at the end of life. Palliative Medicine 17, 695-703 (2003).

7 Eisenberg, D. M. et al. Perceptions about complementary therapies relative to conventional therapies among adults who use both: results from a national survey. Ann Intern Med. 135, 344-351 (2001).

8 Sparreboom, A., Cox, M. C., Acharya, M. R. & Figg, W. D. Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents. Journal of clinical oncology 22, 2489-2503 (2004).

9 Wode, H. in Onkologi i Sverige 31-32 (2016).

10 Rakovitch, E. et al. Complementary and alternative medicine use is associated with an increased perception of breast cancer risk and death. Breast Cancer Res Treat. 90, 139-148 (2005).

11 Djuv, A., Nilsen, O. G. & Steinsbekk, A. The co-use of conventional drugs and herbs among patients in Norwegian general practice: a cross-sectional study. BMC complementary and alternative medicine 13, 295, doi:10.1186/1472-6882-13-295 (2013).

12 Montazeri, A., Sajadian, A., Ebrahimi, M., Haghighat, S. & Harirchi, I. Factors predicting the use of complementary and alternative therapies among cancer patients in Iran. Eur J Cancer Care 16, 144-149 (2007).

JONAS NILSSON, DOKTORAND PÅ INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER & ONKOLOGI, UMEÅ UNIVERSITET. ST-LÄKARE RADIOLOGI, GÄVLE SJUKHUS, JONAS.NILSSON@REGIONGAVLEBORG.SE



MIKAEL KÄLLMAN, SPECIALISTSJUKSKÖTERSKA, ONKOLOGISKA KLINIKEN, GÄVLE SJUKHUS, MIKAEL.KALLMAN@REGIONGAVLEBORG.SE



STEFAN BERGSTRÖM, DOCENT PÅ INSTITUTIONEN FÖR GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, ÖVERLÄKARE ONKOLOGI & PALLIATIV MEDICIN, GÄVLE SJUKHUS. STEFAN.BERGSTROM@REGIONGAVLEBORG.SE



www.medicininstruktioner.se

- ▶ **Instruktionsfilmer** för **rätt användning** av läkemedel
- ▶ Kostnadsfritt **stöd för vårdpersonal och patienter**
- ▶ Enkelt – **inget inlogg eller lösenord**

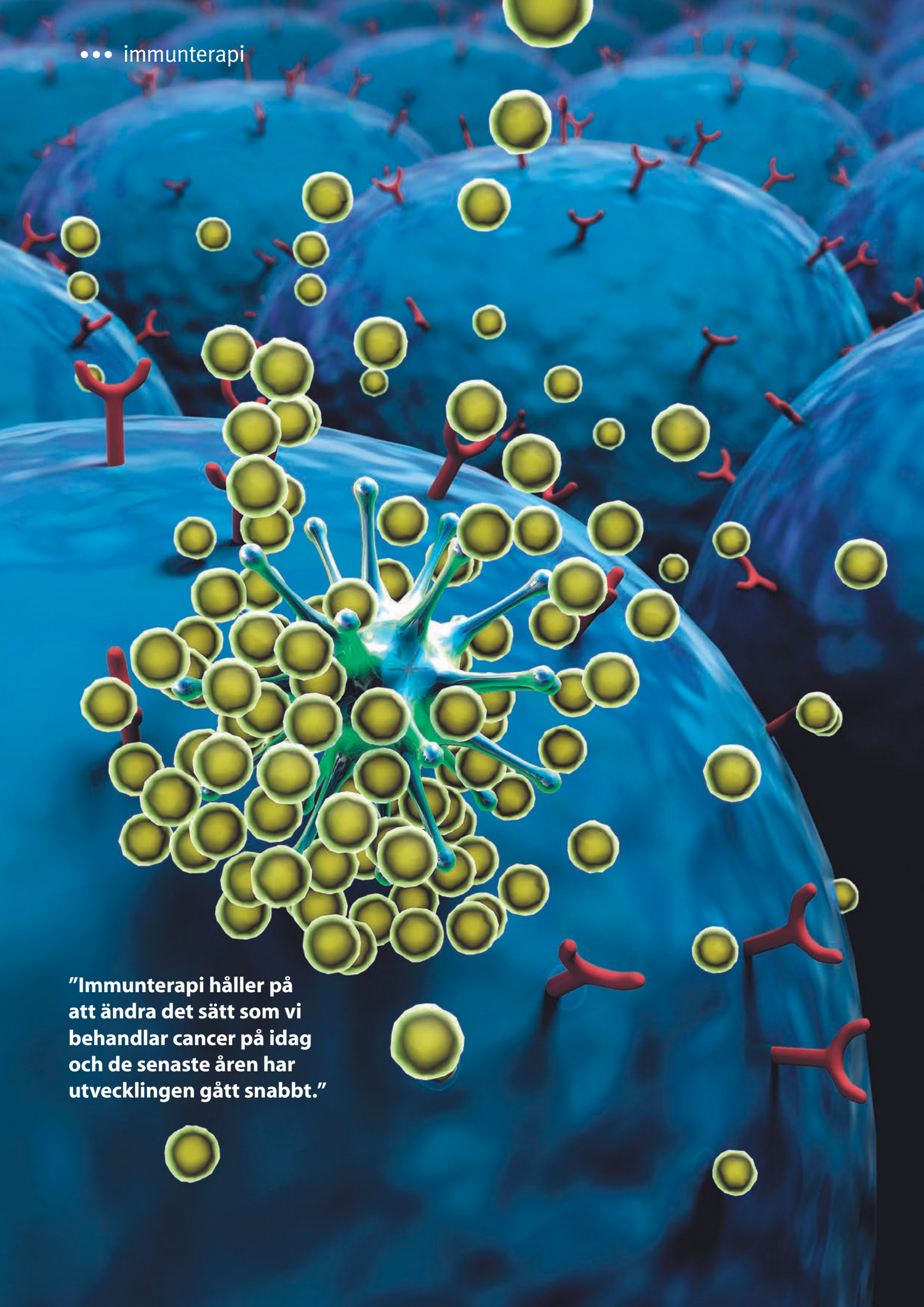
Nu även som APP!

Laddas ner gratis på APP Store eller Google Play



... immunterapi

"Immunterapi håller på
att ändra det sätt som vi
behandlar cancer på idag
och de senaste åren har
utvecklingen gått snabbt."



Kombinationsbehandlingar – vägen framåt för IMMUNTERAPI

Det finns stor potential i immunterapi och vägen framåt går via kombinationsbehandlingar. A och O för att snabba på utvecklingen stavas aktivt samarbete mellan immunologer och tumörbiologer, skriver **Anna-Maria Georgoudaki**, PhD, Rockefeller University i New York och professor **Mikael Karlsson** vid Institutionen för mikrobiologi, tumör- och cellbiologi (MTC) på Karolinska Institutet.

Att immunsystemet har förmåga att känna igen cancerceller och döda dessa har varit känt i över 100 år, och även att man kan aktivera immunsystemet för behandling även om de exakta mekanismerna inte varit kända. Igenkänning av cancerceller sker normalt hela tiden och det finns ett antal immunologiska mekanismer och celltyper i immunsystemet som bidrar till att celler som är på väg att omvandlas till tumörer hindras från detta. Trots det undgår celler ibland bevakningen från immunsystemet och cancer utvecklas. Det som har varit svårt när det gäller immunterapi är att veta hur man skall hjälpa immunsystemet på traven och speciellt hur man skall kunna styra det att specifikt attackera tumören. I en nyligen publicerad artikel i tidskriften Cell

Reports har vi upptäckt ett nytt sätt att göra detta genom att använda antikroppar riktade mot en specifik typ av immuncell i tumören, så kallade makrofager.¹ Denna nya behandling aktiverar immunsystemet så att tumören lättare kan kännas igen och vi har nu visat att den är effektiv i tre olika modeller för cancer. I vår studie visar vi även att denna typ av makrofag finns hos bröstcancer och malignt melanom i människa.

SNABB UTVECKLING INOM OMRÅDET

Immunterapi håller på att ändra det sätt som vi behandlar cancer på idag och de senaste åren har utvecklingen gått snabbt. År 2013 utsåg tidskriften Science immunterapi till årets forskningsgenombrott och idag håller dessa behandlingar på att ta plats jämte de klassiska

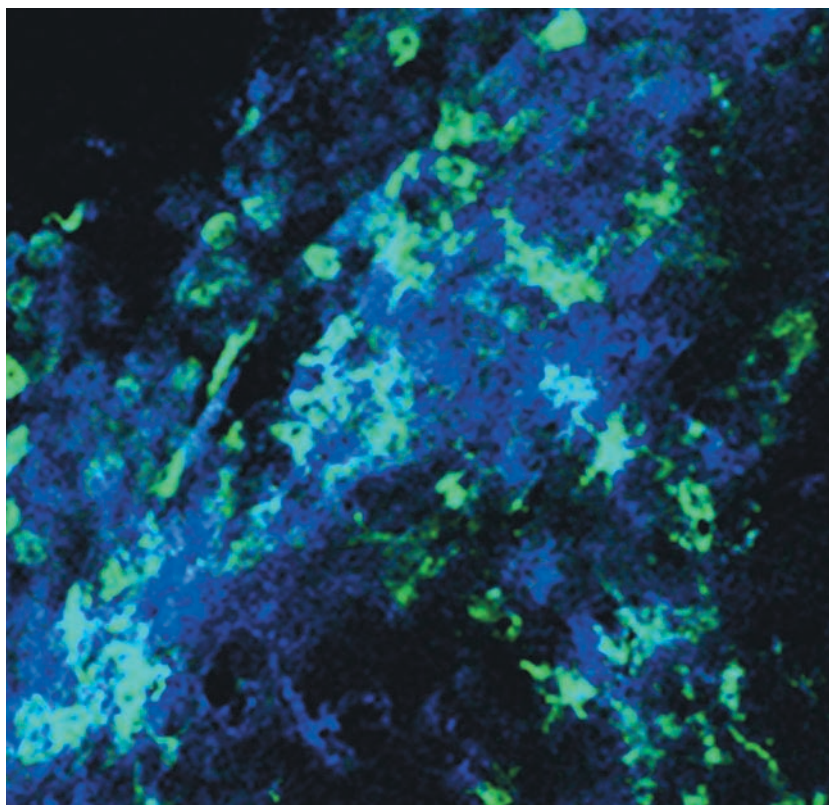
behandlingsformerna som kirurgi, cytostatika eller strålning. Anledningen till att det tagit sådan tid för forskningen att göra immunterapi effektiv är att immunsystemet är programmerat att inte känna igen kroppens egna celler och inte reagera på dessa. En tumör är således ett dåligt immunogen och utvecklar även ofta mekanismer som blockerar immunsystemets förmåga att attackera den. Trots detta bidrar canceromvandlingen till att tumörer börjar uttrycka specifika antigen som kan kännas igen av immunsystemet.² Det är dock först nyligen som vi har hittat knutpunkter där vi kan modifiera och aktivera immunsystemet för att släppa loss dess inneboende förmåga att ta död på cancerceller. Detta har dock ett pris, men de senaste åren har vi lärt oss att dämpa biverkningar

med immunsuppressiva behandlingar och även detta har varit en viktig del i utvecklingen av immunterapi. Det som gör immunterapi så speciellt är långtidsöverlevanden. Från att ha skjutit överlevnadskurvorna framåt med klassiska behandlingar och gett patienter mer tid har de nu med immunterapi börjat plana ut och målet är nu att göra dem ännu mer effektiva då inte alla patienter svarar på behandlingen.

Den typ av immunterapi som har stått för de största framstegen är den där man aktiverar T-celler i immunsystemet.³ Många tumörer kan kännas igen av dessa men aktiveringen är inte tillräcklig för att ta död på cancer och T-celler har även receptorer som blockerar deras aktivering. Dessa negativa receptorer kan även utnyttjas av tumören för att hindra stimulering av immunsystemet. Genom att använda specifika antikroppar kan man hindra denna blockering och T-cellernas förmåga att känna igen tumören släpps lös. Detta har visat sig vara mycket effektivt och från att ha börjat använda denna behandling för malignt melanom testas nu metoden i allt fler cancerformer som exempelvis lung- och bröstcancer. Dessutom pågår ett stort antal kliniska prövningar för att försöka kombinera olika antikroppar som aktiverar T-celler för att göra dem ännu mer effektiva.⁴

STROMAT SPELAR CENTRAL ROLL

En solid tumör består av de tumörömvandlade cellerna men även en mängd andra celler som ger struktur samt hjälper tumören att växa. Utan dessa skulle tumörer inte kunna utvecklas. Sammantaget kallas dessa celler för tumörstroma. I stromat finns bland annat immunceller av olika slag och en typ av cell som ofta dominerar är makrofager. När dessa finns i tumörstromat kallas de för tumörassocierade makrofager (TAMs). Makrofager är en extremt plastisk celltyp som under en immunrespons kan aktiveras att äta upp och döda bakterier men å andra sidan har de även en viktig roll vid till exempel sår-läkning. Detta betyder att makrofager kan ha både en proinflammatorisk roll och brukar då kallas M1-makrofager, men även en anti-inflammatorisk och immunhämmande polarisering kallad M2-status. Denna M2-polariserande sta-



Figur 1: Melanomtumor från en mus som injicerats med anti-MARCO-antikroppar. MARCO uttryckande TAMs (grönt) samt makrofagmarkör (blå).

”Det är först nyligen som vi har hittat knutpunkter där vi kan modifiera och aktivera immunsystemet för att släppa loss dess inneboende förmåga att ta död på cancerceller.”

tus utnyttjas av tumören där makrofager försöker reparera vävnaden och även hämma inflammation och aktivering av andra immunceller. Detta gynnar tumörens tillväxt och mängden makrofager i ett tumörstroma är ofta kopplat till dålig prognos. Andra mekanismer som makrofager är inblandade i som tumörer behöver är kärltillväxt samt att de även kan främja metastasering av tumör-cellerna. Det har också visat sig att makrofager som en del av tumörstromat hindrar T-celler från att infiltrera tumören⁵ och dessa mekanismer sammantaget har gjort att TAMs är ett intressant mål för cancerterapi.

ANTIKROPPAR MOT YTRECEPTORER

Vår forskargrupp har tidigare studerat rollen av olika typer av makrofager i im-

munsystemet och försökt modifiera deras funktion för att stimulera immunresponser och även undersökt vilken roll de spelar i inflammation inklusive T-cellssvar. För att göra detta har vi använt olika metoder men framförallt har vi aktiverat dem genom specifika antikroppar mot ytreceptorer. En av dessa receptorer kallad MARCO uttrycks normalt på en subpopulation av makrofager i lunga samt mjälte.⁶ I våra studier av funktionen av MARCO-receptorn fann vi i litteraturen att den även var uttryckt i tumörvävnad från patienter med bröstcancer.⁷ Detta gjorde oss nyfikna på om en liknande MARCO-uttryckande makrofag även skulle kunna finnas i tumörstroma och i så fall om det var en subpopulation och om den liknade den vi studerat tidigare. Vår hypotes var även

OPDIVO
(nivolumab)



YERVOY
(ipilimumab)

REGIMEN



Ny behandling av vuxna med avancerat melanom

LÅNGTIDSÖVERLEVNAD¹

69% 2-års överlevnad
för patienter med BRAF-
vildtyp i en fas II studie

FLER PATIENTER MED RESPONS²

58% objektiv respons för
OPDIVO + YERVOY, 44% för
OPDIVO, 19% för YERVOY i
en fas III studie

VARAKTIG RESPONS²

69% pågående responser
hos patienter som avbrutit
behandling i en fas III
studie



OPDIVO som monoterapi eller i kombination med ipilimumab är indicerat för behandling av vuxna med avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom. Jämfört med nivolumab monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad (PFS) med kombinationen nivolumab och ipilimumab endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1.³

- 1 Hodi F S, Chesney J, Pavlick A C *et al.* Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. Published online September 8, 2016. www.thelancet.com/oncology.
- 2 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R *et al.* Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-34.
- 3 Opdivo Produktresumé.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC17.

Dosering: OPDIVO som monoterapi: 3 mg/kg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. OPDIVO i kombination med ipilimumab: 1 mg/kg nivolumab administrerat intravenöst under 60 minuter var tredje vecka de första 4 doserna i kombination med 3 mg/kg ipilimumab administrerat intravenöst under 90 minuter. Detta följs av 3 mg/kg nivolumab administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. **Indikationer:** OPDIVO® är indicerat för behandling av vuxna med:

- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom som monoterapi eller i kombination med ipilimumab. Jämfört med nivolumab monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad med kombinationen nivolumab och ipilimumab endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1.
- lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare kemoterapi.
- avancerad njurcancer efter tidigare behandling.

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialtläkare med erfarenhet av cancerbehandling. OPDIVO® är associerat med immunrelaterade biverkningar. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning av OPDIVO® kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när nivolumab administrerades i kombination med ipilimumab jämfört med nivolumab som monoterapi. **Melanom:** Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO®. **Icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp:** Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO®. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml eller 10 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 28 juli 2016. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.se



Bristol-Myers Squibb

WWW.BMS.SE SEP 2016 7356SE16PR12046

OPDIVO + **YERVOY**
(nivolumab) (ipilimumab)

REGIMEN

att om MARCO-positiva makrofager fanns i tumören skulle man kunna använda antikroppar för att modifiera deras funktion för behandling. För att undersöka detta undersökte vi tre olika typer av tumörer från möss (bröstcancer, melanom samt koloncancer) för att se om MARCO fanns uttryckt i tumörerna. Vi fann att i alla tumörerna fanns MARCO uttryckt på en subpopulation av TAMs och att dessa uttryckte andra receptorer som pekade på att de var M2-polariserade. Vid närmare karakterisering visade det sig mycket riktigt att denna makrofag delade många andra egenskaper med makrofagerna vi studerat tidigare, inklusive polarisering till en fenotyp som är inblandad i sårsläkning och blockerar immunresponser. I in vitro studier fann vi även att tumören inducerade MARCO-uttryck genom en ännu okänd faktor. I experimenten använde vi supernatant från tumörcellerna och såg att detta gjorde att makrofager polariserades för att uttrycka MARCO. Efter att ha etablerat att MARCO uttrycktes specifikt på en makrofag i tumörer och inte på någon annan celltyp testade vi olika antikroppar för behandling. Den första modellen vi testade var för bröstcancer och där visade data att anti-MARCO-antikroppar kunde stoppa tillväxten av tumören och även dess förmåga att metastasera till lunga. Vidare fann vi att antikropparna även hade effekt i modeller för malignt melanom samt koloncancer. När tumörerna undersöktes såg vi att antikropparna vi injicerat band specifikt till MARCO-uttryckande makrofager (Fig 1) och att dessa aktiverades till att bli mer inflammatoriska och aggressiva mot tumören. Antikroppen hade alltså aktiverat makrofagerna och programmerat om dem så att de inte längre hjälpte tumören utan istället aktiverade immunsystemet. Detta kunde vi även verifiera genom att studera en tumör som uttrycker ett antigen så att vi kunde mäta en specifik respons efter anti-MARCO-behandling. Vidare undersökte vi om anti-MARCO-behandling kunde understödja T-cellsriktad immunterapi och vi fann att i både melanom- och koloncancermodellerna gav det en ökad effekt av att kombinera behandlingarna. Efter detta gick vi vidare och studerade om MARCO-uttryckande TAMs också fanns i humana bröstcancer- och mela-

nomtumörer. Detta gjordes i samarbete med institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik vid Karolinska Institutet samt Karolinska Universitetssjukhuset (Johan Hansson) och Umeå universitet (Malin Sund). I bröstcancer fann vi att MARCO-uttryckande TAMs var mest frekventa i den trippelnegativa gruppen av patienter och att uttrycket korrelerade med makrofagmarkörer inkluderat M2 gen-signaturer. I melanom fann vi också uttryck av MARCO på en subtyp av TAMs, och dessa data sammantaget visar att denna subtyp av makrofag finns i humana tumörer och skulle kunna användas som mål för anti-MARCO-immunterapi.

VÄGEN FRAMÅT – SÅ SER DEN UT

Vi vill nu gå vidare med studier om hur anti-MARCO-terapi verkligen fungerar mekanistiskt. Målet är att se om det finns möjligheter att använda andra liknande receptorer för behandling och se vilken potential som antikroppar som omprogrammerar makrofager har för immunterapi. Vi vill även testa fler kombinationer av T-cellsriktad och makrofagriktad terapi men även andra typer av antikroppsbehandlingar. Målet är även att i samarbete med Rockefeller University i New York utveckla en human anti-MARCO-antikropp och förhandlingar pågår med intresserade biotechföretag. Slutligen vill vi även fortsätta studier om vilken roll MARCO-uttryckande makrofager har i tumören och i vilken utsträckning de finns i andra typer av tumörer samt om det skulle vara kliniskt relevant att screena för MARCO-uttryck. Sammanfattningsvis ser vi att det finns stor potential i immunterapi och att i framtiden kommer kombinationsbehandlingar att vara vägen framåt. För att detta skall bli verklighet är det viktigt att immunologer och tumörbiologer samarbetar och i denna studie har ett stort antal grupper med olika expertis bidragit från både Karolinska Institutet, Umeå universitet och Rockefeller University i New York.

REFERENSER

1. Georgoudaki, A. M., K. E. Prokopec, V. F. Boura, E. Hellqvist, S. Sohn, J. Ostling, R. Dahan, R. A. Harris, M. Rantalainen, D. Kleverbring, M. Sund, S. E. Brage, J. Fuxe, C. Rolny, F. Li, J. V. Ravetch, and M. C. Karlsson. 2016. Reprogramming Tumor-Associated Macrophages by Antibody Targeting Inhibits Cancer Progression and Metastasis. *Cell reports* 15: 2000-2011.
2. Schumacher, T. N., and R. D. Schreiber. 2015. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 348: 69-74.
3. Sharma, P., and J. P. Allison. 2015. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell* 161: 205-214.
4. Larkin, J., V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, J. J. Grob, C. L. Cowey, C. D. Lao, D. Schadendorf, R. Dummer, M. Smylie, P. Rutkowski, P. F. Ferrucci, A. Hill, J. Wagstaff, M. S. Carlino, J. B. Haanen, M. Maio, I. Marquez-Rodas, G. A. McArthur, P. A. Ascierto, G. V. Long, M. K. Callahan, M. A. Postow, K. Grossmann, M. Sznol, B. Dreno, L. Bastholt, A. Yang, L. M. Rollin, C. Horak, F. S. Hodi, and J. D. Wolchok. 2015. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 373: 23-34.
5. Joyce, J. A., and D. T. Fearon. 2015. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science* 348: 74-80.
6. Kraal, G., L. J. van der Laan, O. Elomaa, and K. Tryggvason. 2000. The macrophage receptor MARCO. *Microbes Infect* 2: 313-316.
7. Bergamaschi, A., E. Tagliabue, T. Sorlie, B. Naume, T. Triulzi, R. Orlandi, H. G. Russnes, J. M. Nesland, R. Tammi, P. Auvinen, V. M. Kosma, S. Menard, and A. L. Borresen-Dale. 2008. Extracellular matrix signature identifies breast cancer subgroups with different clinical outcome. *J Pathol* 214: 357-367.

ANNA-MARIA GEORGIOUDAKI, PHD,
ROCKEFELLER UNIVERSITY, NEW YORK,
AGEORGIOUDA@MAIL.ROCKEFELLER.EDU



MIKAEL KARLSSON, PROFESSOR,
MTC, KAROLINSKA INSTITUTET,
MIKAEL.KARLSSON@KI.SE



Det handlar om tid.



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

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

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



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

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



Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

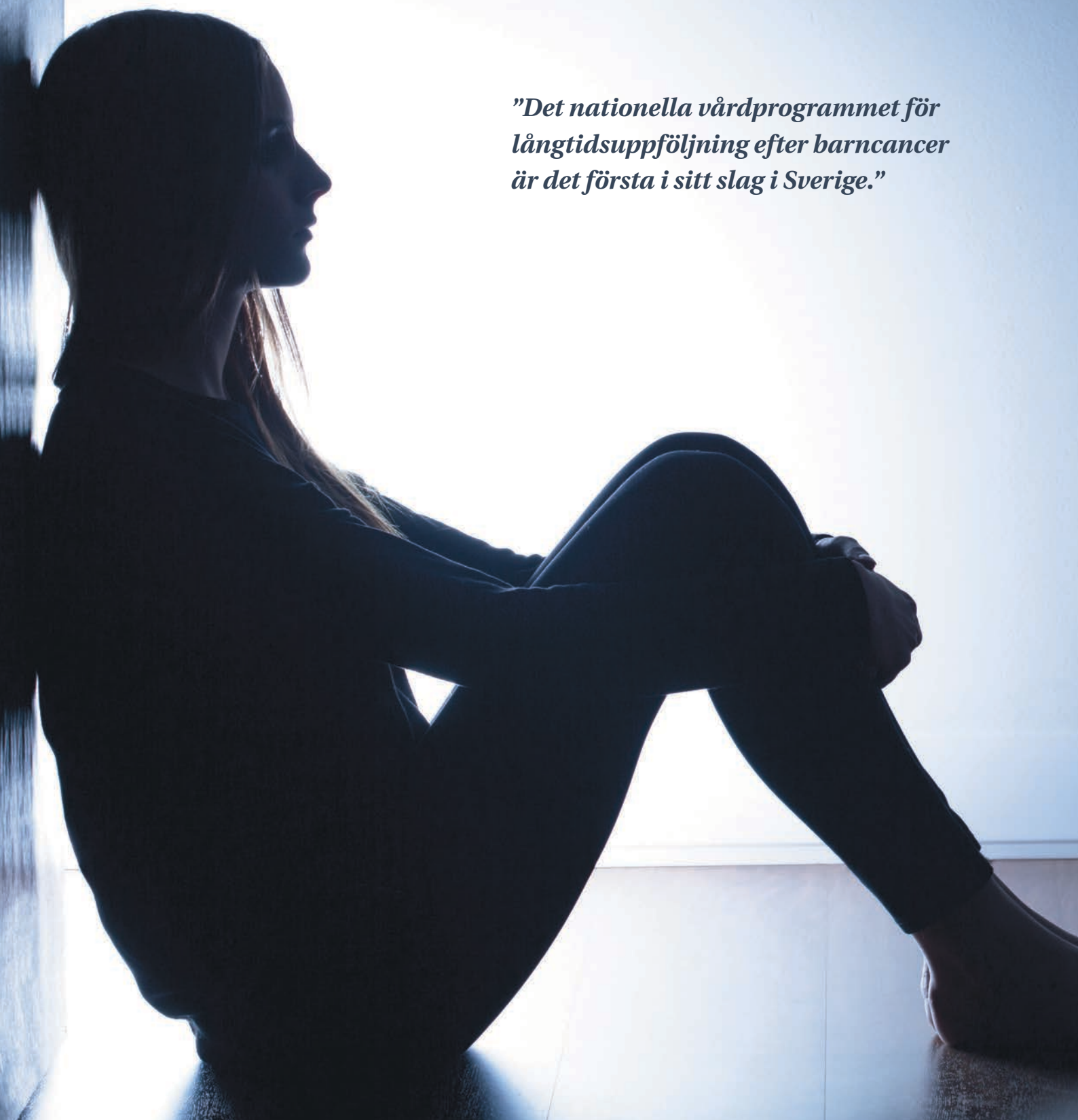


**Boehringer
Ingelheim**

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

Barncanceröverlevarna

*"Det nationella vårdprogrammet för
långtidsuppföljning efter barncancer
är det första i sitt slag i Sverige."*



en ny grupp i vården

– nytt vårdprogram sätter fokus på sena komplikationer

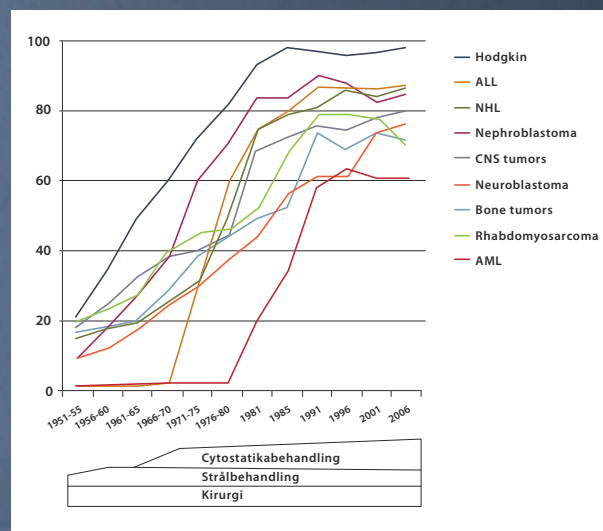
Nu finns ett nytt nationellt vårdprogram för långtidsuppföljning av patienter som drabbats av cancer i barndomen. Där fastslås bland annat att speciella kunskapscentra bör inrättas på alla orter som bedriver barncancervård. Här ska det finnas team med blandad specialistkompetens, som kan hjälpa patienter med olika typer av biverkningar. Och hit ska alla patienter kunna komma minst en gång och få den uppföljande vården koordinerad efter sina behov. Det skriver **Marianne Jarfelt**, överläkare vid Barncancercentrum på Drottning Silvias Barn- och ungdomssjukhus i Göteborg och ordförande i den nationella vårdprogramgruppen.

Sverige insjuknar årligen omkring 350 barn i cancer. Prognosen har kraftigt förbättrats och idag är överlevnaden efter barncancer cirka 80 procent (Fig 1)¹. Den förbättrade prognosen innebär att allt fler personer i befolkningen är överlevare efter barncancer. Man räknar med att, i åldern 25-35 år, är en person av 700 en tidigare barncancerpatient. Detta är ny grupp av individer som vården idag har begränsad kunskap om. Komplikationer kan uppkomma i samband med cancersjukdomen och behandlingen, men även under den fortsatta uppväxten och i vuxenlivet.

FÖRSTA I SVERIGE

Det nationella vårdprogrammet för långtidsuppföljning efter barncancer är det första i sitt slag i Sverige. Det inkluderar alla som fått cancerbehandling under barndomen och fram till 18 års ålder och gäller långtidsuppföljning både för dem som nu är barn och ungdomar och för dem som nu är vuxna. Vårdprogrammets mål ser ut som följer:

- Att alla individer som har behandlats för cancer under barn- och ungdomsåren i hela Sverige ska erbjudas adekvat uppföljning och sjukvård av högsta internationella klass.
- Att öka sjukvårdens kompetens samt även medvetenheten om denna patientgrupp.
- Att man som överlevare efter barncancer ska vara välinformerad och delaktig i sin uppföljning.



I Sverige finns sex barnonkologiska centra som organiserar cancervården av barn och ungdomar upp till 18 år. Dessa finns i Göteborg, Linköping, Lund, Stockholm, Umeå och Uppsala. Efter cancerbehandlingen följs barnet upp avseende tumorsjukdomen under ett antal år. Dessutom följer barnsjukvården upp möjliga, ibland sent uppträdande, komplikationer såsom försämrad tillväxt, försenad pubertet, organkomplikationer och andra problem som kan uppstå. Sjukvårdens organisation sätter idag en gräns då barnet fyller 18 då patienten inte längre omfattas av barnsjukvården.

SALUB, Svenska arbetsgruppen för långtidsuppföljning efter barncancer, är en arbetsgrupp inom Barnläkarförbundets (BLF) sektion för Onkologi och Hematologi och bildades 2001. Den består av representanter från alla sex barncancercentra i Sverige. Gruppen har bland annat utarbetat rekommendationer för uppföljning efter barncancer som publicerades på BLF:s webbplats första gången 2007. Tyvärr har dessa rekommendationer haft en begränsad spridning².

"Forskningen kring sena biverkningar efter barn-cancerbehandling har sedan länge, både internationellt och nationellt, bedrivits av barnonkologer."

NÅTT LÄNGRE I ANDRA LÄNDER

Internationellt har frågan om långtidsuppföljning efter barncancer uppmärksamats under många år, och man har på flera ställen i världen nått långt när det gäller uppföljningsrekommendationer och organisation kring denna patientgrupp. I England finns sedan mitten av 1990-talet uppföljningsrekommendationer för gruppen som behandlats för barncancer, dessutom har NHS skapat en organisation för uppföljning av denna patientgrupp även i vuxen ålder. I Nordamerika publicerades de första uppföljningsrekommendationerna i början av 2000-talet, och har sedan kontinuerligt uppdaterats av Childrens Oncology Group (COG) (<http://www.survivorshipguidelines.org/>). I Europa har ENCCA (European Network for Cancer Research in Children and Adolescents) och SIOPE (European Society for Paediatric Oncology) utarbetat en europeisk cancerplan, i vilken ett av målen är att öka forskningen kring sena biverkningar och livskvalitet efter behandling av cancer under barndom och uppväxt (http://www.siope.eu/SIOPE_StrategicPlan2015/).

Alla barn och ungdomar som insjuknar i barncancer registreras i Svenska Barncancerregistret. Medlemmarna i SALUB har också i samarbete med Svenska Barncancerregistret arbetat fram ett register där händelser och biverkningar efter avslutad behandling kan registreras. I november 2012 kunde SALUB-registret sättas i funktion. Här kan noggranna detaljer såsom kirurgi, kumulativa cytostatikadoser, stråldoser, strålfält och riskorgan registreras. Man kan även fylla i om patienten har någon typ av biverkan och rekommendationer för uppföljning. När registreringen är klar kan en pdf-kopia tryckas ut och distribueras till patient och vårdgivare. Det pågår ett arbete med inmatning av både prospektiva och retrospektiva data för att göra SALUB-registret komplett.

I den nationella cancerstrategin som formulerades 2009 var ett av de fem huvudmålen "att förlänga överlevnadstiden efter en cancerdiagnos och förbättra livskvaliteten efter en cancerdiagnos". Gruppen av överlevare efter barncancer är en viktig grupp i detta hänseende med tanke på det långa liv de har framför sig när barncancerbehandlingen är avslutad.

De regionala cancercentrumen bildades för att genomföra cancerstrategin, bland annat genom att inrätta regionala processledare/ägare. Vid de flesta RCC inrättades en processledare/ägartjänst för barncancer. I januari 2014 fick vi mycket glädjande uppdrag att omarbeta de befintliga rekommendationerna till ett Nationellt Vårdprogram i RCC Samverkans och SKL:s regi. Arbetsgruppen innefattar representanter från barn- och vuxencancervård från samtliga RCC och samtliga barncancerrepresentanter är även medlemmar i SALUB (se ruta om vårdprogramgrupp). Dessutom har ett mycket stort antal adjungerade författare från olika medicinska specialiteter, samt flera patientrepresentanter deltagit i arbetet.

Vårdprogrammet var under hösten 2015 ute på en första remiss till specialistföreningar och patientorganisationer. Efter revidering skickades det ut på en andra remiss till alla landsting i februari 2016 och godkändes i april 2016. Vi hoppas att detta vårdprogram ska medföra en förbättrad uppföljning och jämlik vård för barncanceröverlevare oavsett var man bor i Sverige.

LÄTT ATT HITTA I PROGRAMMET

Vårdprogrammet är skrivet i kortfattad form, för att det ska vara lätt att hitta fakta och rekommendationer. Det är uppbyggt efter olika organsystem i kroppen där biverkningar kan uppkomma. Det finns även en bilaga där sidhänvisningar ges till kapitel där man kan finna biverkningar som olika former av cytostatika kan ge.

Utöver kapitel om enskilda organ finns kapitlet "Att leva efter avslutad behandling – uppföljning, planering och cancerrehabilitering." Det kom till på initiativ från de patientrepresentanter som deltagit i arbetet, och tar upp frågor såsom mental hälsa, fysisk aktivitet och tobak.

Forskningen kring sena biverkningar efter barncancerbehandling har sedan länge, både internationellt och nationellt, bedrivits av barnonkologer. Det finns stark evidens för den ökade risk för olika biverkningar som dessa individer har beroende på vilken typ av behandling som givits. I den stora Childhood Cancer Survivor Study i Nordamerika har man funnit att 60-80 procent av barncanceröverlevarna drabbas av biverkningar, som inte sällan visar sig förrän långt efter avslutad behandling. Man har även funnit att 30 år efter barncancerbehandling överskrider den kumulativa incidensen av livshotande sjukdomar 40 procent^{3,4}.

STRÅLBEHANDLING STÖRSTA RISKFAKTORN

Till livshotande biverkningar räknas sekundär cancer av olika typer samt hjärt-kärlsjukdomar. Sekundär malignitet (second malignant neoplasm-SMN) är, förutom grundsjukdomen, den vanligaste orsaken till tidig död hos tidigare barncanceröverlevare⁵. Den ökade risken för SMN finns i alla åldersgrupper. Strålbehandling är den enskilt största riskfaktorn. De vanligaste SMN-formerna är bröstcancer hos kvinnor och för båda

HÅLL TILLBAKA TUMÖRTILLVÄXTEN

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

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



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



Somatuline® autogel®
lanreotid

*SSA: Somatostatinanalog

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

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

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

IPSEN
Innovation for patient care

könen ben- och mjukdelssarkom, CNS-tumörer och thyreoideacancer. Efter 20 års uppföljning är den kumulativa risken för SMN 3–7%, vilket innebär en riskökning på upp till 6 gånger i populationsbaserade studier. Bröstcancer är den vanligaste sekundära cancerformen hos kvinnor. Vi har i vårdprogrammet följt de internationellt harmoniserade uppföljningsrekommendationerna. Dessa innebär att alla patienter som har fått strålbehandling innefattande hela eller delar av bröstkörtlar med 10 Gy eller mer rekommenderas ingå i bröstcancerscreening med start 8 år efter avslutad behandling, dock tidigast vid 25 års ålder. Dessa kvinnor har lika hög risk för bröstcancer som kvinnor med BRCA-mutationer, och rekommenderas därför att kontrolleras på samma sätt som kvinnor med genetisk predisposition – med årlig magnetröntgen⁶.

Antracykliner är viktiga i många barncancerbehandlingar, cirka 60% av alla barn med cancer får antracykliner som del i sin behandling. Tyvärr ger de risk för hjärtsjukdom, i första hand vänsterkammarsvikt. Biverkningarna kan uppkomma akut, men även mycket långt efter behandling. Man ser ett klart samband med den totala kumulativa dosen, varför uppföljning med ultraljud av hjärtat rekommenderas för vuxna som erhållit en kumulativ dos av antracykliner på mer än 250 mg/m². Patienter som erhållit strålbehandling mot hela eller delar av hjärtat har även risk för myokardfibros och krans-kärlssjukdom. Dessa patienter behöver följas med både ultraljud av hjärtat och arbetsprov. Rekommendationer i vårdprogrammet är i överensstämmelse med de harmoniserade internationella rekommendationer som publicerades 2015⁷.

Endokrina biverkningar såsom hypothyreos efter strålbehandling mot thyreoidea samt tillväxthormonbrist efter strålbehandling mot CNS kan debutera både under uppväxten och i vuxen ålder. Infertilitet och brist på könshormoner förekommer också sekundärt till framför allt alkylerande cytostatika samt efter strålbehandling innefattande ovarier och testiklar. Rekommendationer för uppföljning finns i vårdprogrammet. Mer utförliga råd om fertilitetsbefrämjande åtgärder för unga finns i Vänadsrådets dokument från 2015 (http://vavnad.se/files/live/sites/vavnadsradet/files/K%C3%B6nsceller/Assisterad%20befruktningsfr%C3%A4mmande_av_reproduktionsf%C3%B6rm%C3%A5ga_unga_vl_00.pdf).

BRIST PÅ REHABILITERING

Operation av tumör i och/eller strålbehandling av centrala nervsystemet, och i vissa fall även cytostatika, ger risk för neurokognitiva och neuropsykologiska resttillstånd. I Sverige finns idag mer än 3 000 barn och ungdomar i skolåldern (0–19 år) som har eller har haft någon typ av cancer, varav cirka 650 en tumör i hjärnan eller övriga centrala nervsystemet. I vårdprogrammet rekommenderas adekvat rehabilitering i multiprofessionella team samt individanpassad skolgång och åtgärdsprogram för att barnet ska kunna få en fullgod utbildning. Rehabilitering för barn och även unga vuxna finns i mycket begränsad omfattning i dag, och skolinspektionen har även påvisat att många skolor idag inte lever upp till kraven^{8,9}.

Det Nationella vårdprogrammet publicerades i maj 2016. Nu återstår det stora jobbet med att implementera vårdpro-

”Rehabilitering för barn och även unga vuxna finns i mycket begränsad omfattning i dag, och skolinspektionen har även påvisat att många skolor idag inte lever upp till kraven.”

grammet för en likvärdig vård i hela Sverige. Vi som arbetat med vårdprogrammet ser ett behov av specialistmottagningar/kunskapscentra för att kunskapen om de sena komplikationer som behandlingen kan ge upphov till ska kunna upprätthållas. Vid dessa centra behöver multidisciplinär och multiprofessionell kompetens finnas. Biverkningarna kan uppkomma i alla organsystem vilket gör att de flesta medicinska specialiteter kan bli involverade. När barnet fyller 18 år finns idag ingen allmänt etablerad organisation i Sverige för hur biverkningar ska upptäckas eller tas omhand. De flesta vuxna före detta barncancerpatienter har därför ingen regelbunden uppföljning. Detta trots att denna grupp har fler besök på sjukhus och i primärvård än andra personer i samma ålder¹⁰. Både canceröverlevaren och vården skulle vinna på ett strukturerat omhändertagande utifrån kända risker efter genomgången behandling. Övergången mellan barn- och vuxensjukvård behöver också förbättras. Dessutom behöver andra delar av samhället såsom Arbetsförmedling, Försäkringskassa samt högskolor och universitet öka kunskap om denna patientgrupp. Rutiner behöver utarbetas både inom barnsjukvården och inom den mottagande vuxensjukvården. Ett särskilt viktigt område är rehabilitering av barn med neurokognitiva problem efter behandling av hjärntumör och/eller strålbehandling mot hjärnan.

Våra sex regionala cancercentra har nu i uppgift att tillsammans med landstingen se till att vårdprogrammet implementeras. Mottagningar med små resurser finns idag i Lund och Göteborg och även i Uppsala sker viss uppföljning. En mottagning kommer att starta i Stockholm och planering är igång även i Uppsala. I Linköping och Umeå har en diskussion kring organisation av uppföljningen påbörjats. Detta är en bra start, men mycket arbete återstår för att få en likvärdig organisation på plats i alla delar av landet för att ta hand om denna växande patientgrupp.

Länk till vårdprogrammet: <http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/barn/vardprogram/>

REFERENSER:

1. Gustafsson GHM, Kogner P. Childhood cancer incidence and survival in Sweden. 1985–2010. The Swedish Childhood Cancer Registry; Svenska barnläkarföreningen, sektionen för onkologi och hematologi. <http://www.blf.net/onko/index.html> 2013.

KEYTRUDA:**En PD-1-hämmare****som ges var tredje vecka**

KEYTRUDA® (pembrolizumab) 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, Monoklonal antikropp, PD-1-hämmare, L01XC18, Rx, EF
Indikationer: KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av avancerat (inoperabelt eller metastaserat) malignt melanom hos vuxna. KEYTRUDA är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad PD L1-positiv icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim. Patienter vars tumörer är positiva för mutationer i EGFR eller ALK ska även ha erhållit godkänd behandling för dessa innan de behandlas med KEYTRUDA. Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Varningar och försiktighet: För påvisande av tumörens PD-L1-uttryck är det viktigt att välja en validerad och robust metod för att minimera antalet falskt negativa eller falskt positiva utfall. De flesta immunrelaterade biverkningar som förekom under behandling med pembrolizumab var reversibla och hanterades med uppehåll i behandlingen med pembrolizumab, administrering av kortikosteroider och/eller understödande behandling. Immunrelaterade biverkningar har också debuterat efter den sista dosen av pembrolizumab. Immunrelaterade biverkningar som förekommit i samband med behandling inkluderar pneumonit, kolit, hepatit, nefrit och endokrinopati (såsom hypofysit, typ 1-diabetes mellitus, diabetesketoacidosis, hypotyreoos och hypertyreoos). Långvarig hormonell substitutionsbehandling kan vara nödvändig i fall av immunrelaterade endokrinopati. Pembrolizumab måste sättas ut permanent vid alla immunrelaterade grad 3 biverkningar som återkommer och vid varje immunrelaterad grad 4 toxicitet. Patientkort: Alla förskrivare av KEYTRUDA måste vara insatta i förskrivarformationen och behandlingsriktlinjerna avseende KEYTRUDA. Förskrivaren måste diskutera riskerna med KEYTRUDA-behandling med patienten. Patienten ska föras med ett patientkort i samband med varje förskrivning.

Interaktioner: Inga formella farmakokinetiska interaktionsstudier har utförts med pembrolizumab. Eftersom pembrolizumab elimineras från cirkulationen genom katabolism förväntas inga metaboliska läkemedelsinteraktioner. Användning av systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel före start av pembrolizumab bör undvikas på grund av potentiell påverkan på pembrolizumabs farmakodynamiska aktivitet och effekt.

Fertilitet, graviditet och amning: Det finns inga data från användning av pembrolizumab hos gravida kvinnor. Pembrolizumab ska inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med pembrolizumab. Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandling med pembrolizumab och under minst 4 månader efter den sista dosen av pembrolizumab. Det är okänt om pembrolizumab utsöndras i bröstmjölk. Ett beslut bör fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med pembrolizumab efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan. Inga kliniska data finns tillgängliga avseende eventuella effekter av pembrolizumab på fertiliteten. Datum för översyn av produktresumé: aug 2016. För fullständig information se www.fass.se

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



NATIONELLA VÅRDPROGRAMGRUPPEN FÖR LÅNGTIDSUPPFÖLJNING EFTER BARNCANCER

ANNA-MAJA SVÄRD, överläkare onkologi, Norrlands universitetssjukhus, RCC Norr

ULF HJALMARS, medicine doktor, överläkare barn-onkologi, Norrlands universitetssjukhus, RCC Norr

ULLA MARTINSSON, medicine doktor, överläkare onkologi, Akademiska sjukhuset, RCC Uppsala/Örebro

PER FRISK, docent, överläkare barnonkologi, Akademiska sjukhuset, RCC Uppsala/Örebro

JOHAN ARVIDSON, medicine doktor, överläkare barn-onkologi Akademiska sjukhuset, RCC Uppsala/Örebro

STEFAN SÖDERHÅLL, medicine doktor, överläkare barnonkologi, Astrid Lindgrens barnsjukhus, RCC Stockholm/Gotland

FREDRIK BAECKLUND, doktorand vid Karolinska Institutet, specialist i allmän onkologi, Karolinska sjukhuset, RCC Stockholm/Gotland

MIKAEL BEHRENDTZ, överläkare barnonkologi, Universitetssjukhuset i Linköping, RCC Sydöst

MÅNS AGRUP, överläkare onkologi, Universitetssjukhuset i Linköping, RCC Sydöst

THOMAS BJÖRK ERIKSSON, docent, överläkare onkologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, RCC Väst

MARIANNE JARFELT, med dr, överläkare barnonkologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, RCC Väst.

THOMAS RELANDER, docent, överläkare onkologi, Skånes universitetssjukhus, RCC Syd

LARS HJORTH, docent, överläkare barnonkologi, Skånes universitetssjukhus, RCC Syd

2. Hjorth L, Arvidson J, Behrendtz M, Garwicz S, Jarfelt M, Lannering B, et al. [High survival after childhood cancer, sometimes at a high price]. *Lakartidningen* 2010;107(42):2572-5.

3. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355(15):1572-82.

4. Armstrong GT, Kawashima T, Leisenring W, Stratton K, Stovall M, Hudson MM, et al. Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2014;32(12):1218-27.

5. Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, Wasilewski K, Leisenring W, Armstrong GT, et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(19):1368-79.

6. Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, Bhatia S, Landier W, Levitt G, et al. Recommendations for breast cancer surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer given chest radiation: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2013;14(13):e621-9.

7. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constine LS, Dwyer M, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2015;16(3):e123-36.

8. Barns och ungas hälsa, vård och omsorg 2013. ISBN: 978-91-7555-042-8.

9. Berlin M, Hulting C. Framtida konsekvenser av sjukdom och skada under uppväxten. Underlagsrapport. Socialstyrelsen; 2013.

10. Lorenzi MF, Xie L, Rogers PC, Pritchard S, Goddard K, McBride ML. Hospital-related morbidity among childhood cancer survivors in British Columbia, Canada: report of the childhood, adolescent, young adult cancer survivors (CAYACS) program

MARIANNE JARFELT, ÖVERLÄKARE, MED DR,
BARNCANCERCENTRUM, DROTNING SILVIAS BARN-
OCH UNGDOMSSJUKHUS,
MARIANNE.JARFELT@VGREGION.SE



För behandling av vuxna patienter med **multipelt myelom**
som har fått minst en tidigare behandling

ACTIVATE

THE IMMUNE SYSTEM¹

LASTING DURABILITY²



Empliciti[®]
(elotuzumab)

¹ Empliciti[®] (elotuzumab) produktresumé, maj 2016.

² Lonial *et al*, N Engl J Med 2015;373:621-31. Responses were durable, particularly in the elotuzumab group (21 months; 95% CI, 18 to 27) versus the control group (17 months; 95% CI, 15 to 19).

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Empliciti[®] (elotuzumab) 300 mg eller 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC23. **Dose-ring:** Empliciti[®] ges i behandlingscykler om 28 dagar, i kombination med lenalidomid och dexametason.

- Cykel 1 och 2: Empliciti ges 1 gång i veckan på dag 1, 8, 15 och 22.
- Cykel 3 och följande cykler: Empliciti ges en gång varannan vecka på dag 1 och 15.

Administrering av lenalidomid och dexametason enligt schema i produktresumén. För att förebygga infusionsreaktioner premedicinerar man med dexametason, H1-blockerare, H2-blockerare och paracetamol 45-90 minuter före infusion med Empliciti[®]. **Indikation:** Empliciti[®] i kombination med lenalidomid och dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som har fått minst en tidigare behandlingsregim. **Varningar och försiktighet:** Infusionsreaktioner har rapporterats hos patienter som behandlats med Empliciti[®] och var högre hos patienter som inte premedicerats.

Behandlingen kan behöva sättas ut tillfälligt eller vid mycket svåra reaktioner avslutas helt. Förekomsten av infektioner vid behandling med Empliciti[®] är förhöjd. Patienterna ska övervakas och infektioner ska hanteras med standardbehandling. Behandling ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av multipelt myelom. I kliniska prövningar var förekomsten av sekundära primära maligniteter, speciellt solida tumörer och icke-melanom hudcancer, högre hos patienter som behandlats med Empliciti[®] i kombination med lenalidomid och dexametason än för de patienter som inte fick Empliciti[®]. Patienter ska övervakas med avseende på utveckling av sekundära primära maligniteter. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 300 mg eller 400 mg. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 11 maj 2016. Se även produktresumén för de läkemedel som används i kombination med Empliciti[®]. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.se





P-VÄRDET HANDLAR OM SLUMP

P-värden tillskrivs en väldigt stor betydelse vid bedömning av resultat i kliniska studier och gränsen mellan rätt och fel, sant och falskt, går knivskarpt vid 0,05. Eller gör den det? Vad är egentligen ett p-värde och vilken betydelse ska man tillmäta ett statistiskt signifikant resultat? **Anna Törner**, statistiker och verkställande direktör i Scandinavian Development Services, tar ett grepp om de magiska p-värdena.



I en klinisk studie har vi undersökt om ett nytt läkemedel kan lindra symtomen vid behandling av en sjukdom, till exempel depression. Resultaten visar att patienterna som fick det nya läkemedlet har en lägre depressionspoäng på en skala än de som fick placebo. Men detta är inte tillräckligt för att dra slutsatsen att det nya läkemedlet har effekt. Varför?

När det gäller patienterna i den kliniska studien är det tydligt att de som fick aktiv behandling har lägre depressionspoäng. Men, avsikten med studien är ju att göra en bedömning av den sanna skillnaden i effekt, den som vi skulle ha observerat om vi hade behandlat ett oändligt stort antal

mer sannolikt att det är en verklig skillnad, även om den genomsnittliga skillnaden inte är så stor. Medan den motsatta situationen, att responsen på behandlingen varierar mycket både mellan patienterna som får ny behandling och inom jämförelsegruppen, gör att det är svårare att uttala sig om slumpen kan ha gett upphov till skillnaden.

Slutsatsen är att statistisk signifikans beror på många faktorer och statistisk signifikans betyder inte nödvändigtvis att skillnaden i effekt mellan två behandlingar är stor och kliniskt viktig.

– INTE OM KLINISK EFFEKT

patienter. Vår kliniska studie är egentligen bara ett litet stickprov av verkligheten och ett verktyg för att kunna dra slutsatser om den sanna effekten av ett nytt läkemedel.

Och för att kunna dra dessa slutsatser behöver man göra statistiska tester. Statistiska tester och p-värden är verktyg för att kvantifiera slumpen och hjälpa oss att avgöra om en skillnad i resultaten kan vara slumpartad eller om den ena behandlingen faktiskt är bättre än den andra.

Något formellt är p-värde sannolikheten för att observera en så stor, eller större, skillnad i effekt mellan två behandlingar som vi faktiskt observerar, om utgångspunkten är att behandlingarna är likvärdiga.

Om sedan sannolikheten för en sådan skillnad blir orimligt liten, till exempel mindre än 5 procent ($p < 0,05$), handlar det troligen om en verklig skillnad i effekt. Ett p-värde säger alltså inget om hur stor eller kliniskt viktig den observerade effekten är – bara om det är sannolikt att den kan ha uppkommit genom en slump.

MÅNGA FAKTORER AVGÖR STATISTISK SIGNIFIKANS

Flera olika faktorer påverkar om en effektskillnad i en klinisk studie blir statistiskt signifikant eller inte. En viktig faktor är studiens storlek. Stora studier med många patienter ger generellt sett mer trovärdiga resultat än studier med få patienter. En effektskillnad i en stor studie innebär en mindre risk för att den observerade skillnaden beror på slumpen. Det betyder att många patienter i en studie generellt sett ger mindre p-värden, med andra ord mindre sannolikhet för att skillnaden vi observerar kan ha orsakats av slumpen.

En annan viktig faktor är hur stor effektskillnaden är. Om studien visar på en mycket stor effekt av en ny behandling jämfört med kontrollgruppen så är det naturligtvis mer sannolikt att det är en verklig skillnad i effekt.

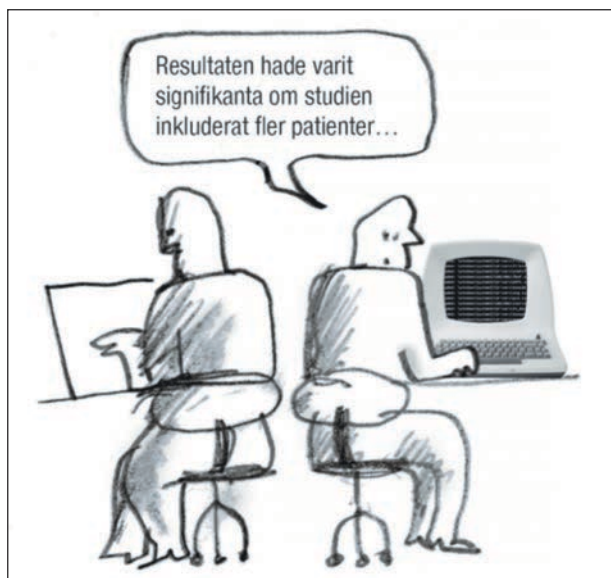
Ytterligare en viktig faktor är variabilitet i respons, det vill säga hur deltagarna svarar på behandlingen. Om de flesta patienterna reagerar positivt på en ny behandling medan de flesta patienterna i jämförelsegruppen reagerar sämre blir det

"Statistiska tester och p-värden är verktyg för att kvantifiera slumpen och hjälpa oss att avgöra om en skillnad i resultaten kan vara slumpartad eller om den ena behandlingen faktiskt är bättre än den andra."

TILLMÄTS ÖVERDRIVEN BETYDELSE

Det vanligaste är att vi säger att resultat är statistiskt signifikanta om $p < 0,05$, det vill säga om det är max 5 procents chans att observera en så stor (eller större) skillnad av en slump. Kvantitativt är det ingen viktig skillnad mellan $p = 0,051$ och $p = 0,049$, och att hamna på rätt sida av 0,05 tillmätts ofta en överdriven betydelse. Nivån 0,05 är en konvention och en allmänt accepterad gräns för statistik signifikans, inget "magiskt" händer vid just $p = 0,05$. Ibland nämns p-värden som ligger strax över 0,05 som att "det är en trend mot signifikant skillnad". Det är en lite olycklig formulering eftersom trend antyder att något ändras, till exempel över tid, eller att det följer ett mönster för olika dosnivåer. Då är det kanske bättre att skriva att ett p-värde strax över 0,05 är "nära statistisk signifikans" och ange det aktuella p-värdet.

Ibland tolkas avsaknad av statistisk signifikans, det vill säga att $p > 0,05$, som att man då i stället kan dra slutsatsen att det inte är någon skillnad i effekt mellan två behandlingar. Detta är fel, anledningarna kan vara att det inte är någon skillnad i effekt, men kan också bero på att studien är underdimensionerad för att kunna visa om det finns intressanta skillnader i effekt.



Det är inte så enkelt som att fler patienter i en studie ger en bättre signifikans. Det går inte att säga att fler patienter hade visat samma skillnad i klinisk effekt. Å andra sidan kan en studie med ett oändligt stort antal patienter leda till att vilken skillnad som helst bli statistiskt signifikant. Men då blir ju också resultatet ett helt annat och måste bedömas på nytt. Illustration: Anders Gunér

"Ett p-värde säger alltså inget om hur stor eller kliniskt viktig den observerade effekten är – bara om det är sannolikt att den kan ha uppkommit genom en slump."

Ibland används Carl Sagans berömda citat (där han säkert tänkte på något annat än p-värden) för att elegant förklara varför icke-signifikanta p-värden inte kan tolkas som bevis för likhet: "Absence of evidence is not evidence of absence."

KLINISK RELEVANS OCH STATISTISK SIGNIFIKANS

Om en klinisk studie har inkluderat ett mycket stort antal patienter och man bara observerar en mindre skillnad i klinisk effekt så kan man ofta ändå vara ganska säker på att det faktiskt är skillnad i effekt – det stora antalet patienter garanterar att skillnaden inte har uppkommit av en slump. I den situationen kommer ett statistiskt test att ge ett lågt p-värde även om skillnaden i effekt mellan två behandlingar inte är så stor. Ett litet p-värde betyder alltså inte nödvändigtvis att skillnaden i effekt är stor – det kan lika gärna betyda att resultatet är baserat på ett mycket stort antal patienter.

Ta till exempel en studie på 20 000 patienter där man studerar risk för venös trombos. Förekomsten av venös trombos visar sig vara 5,3 procent respektive 4,6 procent i de två be-

handlingsgrupperna och p-värdet beräknas till 0,022, med andra ord statistiskt signifikant. Men är skillnaden kliniskt relevant? Det är förstås en medicinsk och klinisk bedömning om en reduktion i risken för trombos med 0,7 procentenheter är kliniskt relevant. I den bedömningen får man också väga in över hur lång behandlingstid man uppnår den effekten och om det finns andra skillnader, till exempel biverkningar. Statistisk signifikans betyder inte alltid att resultaten är medicinskt relevanta.

FLER PATIENTER KAN GE STATISTISK SIGNIFIKANS

Ibland presenteras resultat från "nästan-signifikanta" studier som om allt hade ordnat sig om man hade inkluderat ytterligare ett antal patienter. Men så enkelt är det inte eftersom det inte går att säga att en studie med fler patienter hade visat samma skillnad i klinisk effekt. Det är omöjligt att förutspå vad resultaten hade blivit. Å andra sidan kan en studie med ett oändligt stort antal patienter leda till att vilken skillnad som helst bli statistiskt signifikant. Men då blir ju också resultatet ett helt annat och måste bedömas på nytt.

P-VÄRDEN GER INTE HELA BILDEN

Slutsatsen är att p-värden är ett bra verktyg för att kunna bedöma om en skillnad mellan olika behandlingar i en klinisk studie möjligen kan förklaras som ett slumpmässigt fynd eller om resultaten tyder på att det faktiskt är skillnad i effekt mellan två behandlingar. P-värde säger emellertid ingenting om hur stor skillnaden i effekt är och heller inget om klinisk relevans av observerade resultat. Att blint abdikera från att konstruktivt värdera effektestimat och konfidensintervall och bara trycka på att resultaten är statistiskt signifikanta blir helt fel.

ANNA TÖRNER, STATISTIKER, VERKSTÄLLANDE DIREKTÖR
SCANDINAVIAN DEVELOPMENT SERVICES



Statistiska tester används för att avgöra hur sannolikt det är att skillnaden mellan två interventioner i en studie har uppkommit av ren slump. Om sannolikheten är liten, ofta max 5 procent, väljer man att tro att skillnaden inte förorsakats av slumpen.

Många statistiska tester är uppbyggda som en kvot på formatet. Här är den observerade skillnaden i effekt, s , ett uttryck för variabilitet i respons och n patientantal. Om kvoten blir tillräckligt stor så tyder det på att den observerade skillnaden inte uppkommit av en slump och resultaten betecknas som statistiskt signifikanta, $p < 0,05$.

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



Skelettmetastaser?^{1,2}

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



Första tecknen på symtom?^{1,2}

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

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

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

ALSYMPCA vanligaste biverkningar:

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

NLT:s rekommendation

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

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

Xofigo (radium Ra-223-diklorid) 1100 kBq/ml injektionsvätska, lösning. För intravenös användning. **Rx, EF, V10XX03. Indikation:** Behandling av vuxna med kastrationsresistent prostatacancer med symtomatiska skelettmetastaser och inga kända visceral metastaser. **Farmakoterapeutisk grupp:** V10XX03, radiofarmaceutiska terapeutika, diverse. **Varning och försiktighet:** Diarré, illamående och kräkningar. Xofigo kan ge benmargssuppression med trombocytopeni och neutropeni varför blodstatus måste kontrolleras före behandling. Radiofarmaka ska endast tas emot, användas och administreras av behörig personal i ändamålsenliga lokaler. Administrering av radiofarmaka kan utgöra en risk för andra personer på grund av extern strålning eller kontamination från spill av urin, feces, uppkastningar. Med tanke på de potentiella effekter på sper-

matogenesen som är förknippade med strålning, bör män rådas att använda effektiva preventivmetoder under och upp till 6 månader efter behandling med Xofigo. **Kontraindikationer:** Det finns inga kända kontraindikationer till behandling med Xofigo. **Kontaktuppgifter:** Bayer AB, Box 606, 169 26 Solna, tel: 08-580 223 00. **Datum för senaste översyn av SPC:** April 2016. Före föreskrivning vänligen läs produktresumé på fass.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket.

L.SE.MKT.03.2016.2135

Referenser: 1. Xofigo® (Radium-223) solution for injection produktresumé (SPC). April 2016. 2. C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Eng J Med 2013;369(3):213–23. 3. NLT-gruppens yttrande till landstingen gällande Xofigo® (Radium-223): [www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Radium-223-\(Xofigo\)-140828_2.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Radium-223-(Xofigo)-140828_2.pdf)



Bayer

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

Xofigo®
radium Ra 223 dichloride
SOLUTION FOR INJECTION

Karolinska Institutet Science Park har etablerat sig som det viktigaste navet för entreprenörer med ambitioner inom läkemedelsområdet.

– Här finns bolag med projekt i samtliga utvecklingsfaser, säger Märit Johansson, VD på KI Science Park. Och om man ser till antalet bolag som ägnar sig åt läkemedelsutveckling är vi det största klustret i Sverige.

Sedan starten för nio år sedan har KI Science Park, med anläggningar i Solna och Flemingsberg, växt till att omfatta över 90 företag. Närheten till branschkollegor och till forskningen vid Karolinska Institutet är uppenbart lockande för forskningsintensiva små och medelstora företag. Av den senaste upplagan av *The Swedish Drug Development Pipeline*, SwedenBIO:s årliga inventering av svenska bolags läkemedelsprojekt, framgår att KI Science Park nu är Sverigeledande i branschen ifråga om läkemedelsutveckling.

En femtedel av parkens företag som ägnar sig åt läkemedelsutveckling är verksamma på cancerområdet. Av dessa hör Kancera och Aprea till de mer namnkunniga.

FLERA PROJEKT IGÅNG PÅ KANCERA

Kancera, som verkat i KI Science Park sedan 2010, är ett av bolagen med inriktning på utveckling av läkemedel för be-

handling av leukemi och solida tumörer.

– Vi strävar efter att både stoppa överlevnadssignaler i cancerceller och att hindra cancers anpassning av ämnesomsättning för att på så sätt öka känsligheten för cytostatikabehandling, för-

klarar professor Håkan Mellstedt, grundare av Kancera och numera hedersordförande i styrelsen och medlem i bolagets industriella råd.

Kancera har flera parallella projekt igång, men satsar just nu sina begrän-



Kraftfullt cancerkluster KI Science Park nu störst



PÅ KI CAMPUS

i landet på läkemedelsutveckling

sade krafter på framförallt två spår där man kommit längst. Det gäller småmolekylära ROR-hämmare (som omprogrammerar cancerceller så att de destruerar sig själva) och småmolekylära Fractalkine-hämmare som kan stoppa tu-

mörtillväxt och även lindra svår smärta.

– Det är väldigt bra men svåra projekt. Vi arbetar med helt nya targets och andra verkningsmekanismer för att komma åt resistensutveckling, säger Håkan Mellstedt.

Karolinska Institutet Science Park har sitt huvudkvarter i de ovala husen i Solna, men verksamheten inbegriper också företag i Flemingsberg – i nära anslutning till Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge.



En behandlingsframgång på det svåra området bukspottkörtelcancer skulle glädja professor Håkan Mellstedt, grundare av Kancera. "Inte minst som cancerläkare", säger han.

I ROR-projektet är huvudindikationen leukemi och Fraktalkine-spåret kvalar in på det heta området immunonkologi.

Båda spåren kan vara intressanta för framtida nya möjligheter att attackera bukspottkörtelcancer, en svårbehandlad cancerform med notoriskt dålig prognos.

– En framgång på det angelägna området skulle förstås inte bara glädja mig som forskare utan ännu mer som cancerläkare, säger Håkan Mellstedt.

VIKTIGT MED SAMARBETEN

Kancera bygger sitt utvecklingsarbete på samarbeten och har bland annat ett projekt igång med professor Thomas Helleday, cancerforskare vid Karolinska Institutet och uppmärksammad för flera stora framsteg, bland annat forskningen bakom ett nytt läkemedel mot ärftliga former av bröst- och äggstockscancer som nu är godkänt och används i Sverige. Hans kanske största projekt handlar om

utvecklingen av en helt ny och generell behandling av cancer som går ut på att slå mot cancercellernas "livvakter", enzymet MTH1.

Thomas Helleday är verksam vid SciLifeLab, den hittills största svenska forskningssatsningen på bioteknikområdet som skapats i samverkan mellan Karolinska Institutet, Stockholms universitet, KTH och Uppsala universitet.

Men sin samarbetsinriktade och forskningsintensiva verksamhet tycker Håkan Mellstedt att KI Science Park är en utmärkt miljö för Kancera att verka i:

– Här finns alla förutsättningar för att ta resultaten av högklassig forskning hela vägen till nytta för patienterna.

SMÅ FÖRETAG OCH GLOBALA SPELARE

I KI Science Park finns allt från entreprenörssjälarna som – än så länge – jobbar på i sin ensamhet till parkens jätte, Sobi, med 700 anställda i en höggradigt internationell verksamhet.

Ett av företagen med fokus på nya läkemedel inom onkologi är framgångsrika Aprea som nyligen säkrade ett kapitaltillskott på 430 miljoner och som har en kandidatsubstans som nu prövats i fas Ib/II på äggstockscancer. Substanzen har tidigare testats på blodcancer och studier planeras nu även inom andra indikationer.

Aprea grundades av bland andra forskarna Klas Wiman, Vladimir Bykov och Galina Selivanova efter upptäckten av en molekyel som får muterat p53-protein att fungera på vanligt sätt igen, det vill säga skydda oss mot cancer.

Nyheten kom 1999 och väckte uppmärksamhet över hela världen.

Bolaget, som startades via KI Innovations, har hela tiden haft sin hemvist i KI Science Park.

– Man måste arbeta på ett effektivt sätt i ett litet bolag. Det finns inte resurser för omvägar eller att fastna i sidospår. Det är fokus och hård prioritering som gäller. Det är också viktigt att knyta nyckelkompetenser till bolaget och ha ordning på dokumentationen, säger Nina Mohell, som nu slutar som VP Discovery på Aprea för att bli konsult.

Nina Mohell har under hela sin karriär lyckats kombinera det akademiska synsättet med de kommersiella kraven på leverans. Hon betonar vikten av att kunna kommunicera, såväl med de aka-

Min kopp.
Mitt hem.
Mitt liv.

nivestimTM
filgrastim

NU FINNS...

ENKEL HANTERING

Sprutorna är förfyllda, i separata blister. Idealiskt för administrering både på sjukhus och i hemmet

MINSKAD RISK FÖR FEBRIL NEUTROPENI¹

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

7 DYGNSS HÅLLBARHET...

... i rumstemperatur möjliggör för patienten att själv kunna administrera sin G-CSF i hemmamiljö⁸

SMART PAKETERING

En förpackning per kemoterapibehandling



GRADERAD SKALA

Den graderade sprutan ger möjlighet till dosjusteringar¹

FÖRDELAKTIGT PRIS

8 dagars behandling till priset av 7⁷

UPPFÖLJNING OCH STUDIER

NEXT⁹, VENICE⁹ och VISTA^{10,11} är 3 observationsstudier som kommer att inkludera totalt 4400 patienter och är en del av Nivestims RMP¹². Målet är att visa fortsatt evidens på likvärdig effekt och säkerhetsprofil jämfört med referensprodukten

DIN, OCH DIN PATIENTS, SÄKERHET

Den integrerade säkerhetsfunktionen med inbyggt nålskydd, minskar risken för stick- och skärskador, både för sjukvårdspersonal och patienten

...ANLEDNINGAR ATT VÄLJA NIVESTIMTM 8-PACK (filgrastim) VID FÖRSKRIVNING

Nivestim (filgrastim)

Läkemedelsform: Injektions- eller infusionsvätska, lösning.

Indikationer: För att reducera durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos patienter som behandlats med etablerad cytotoxisk kemoterapi för malignitet (gäller ej vid kronisk myeloid leukemi och myelodysplastiska syndrom) och för att reducera durationen av neutropeni hos patienter som genomgår myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation och som bedöms utsättas för ökad risk av förlängd svår neutropeni. Säkerheten och effekten av filgrastim är densamma för vuxna och barn som får cytotoxisk kemoterapi. För mobilisering av perifera stamceller (PBPC). För att öka antalet neutrofiler och för att minska incidensen och durationen av infektionsrelaterade händelser hos patienter med svår kongenital, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med ett absolut antal neutrofila granulocyter (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$ och som tidigare haft svåra eller återkommande infektioner. Vid behandling av persisterande neutropeni (ANC färre än, eller lika

med $1,0 \times 10^9/l$) hos patienter med avancerad HIV-infektion för att reducera risken för bakteriella infektioner då annan behandling av neutropeni är olämplig.

ATC-kod L03AA02. Injektions-/infusionsvätska/lösning.

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

Rx: F. Texten är baserad på produktresumé: juli 2015.

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

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

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

Referenser: 1) Produktresumé juli 2015. 2) internet-medicin.se, swebcg.se (National guidelines for Breast cancer treatment, Nov 2014.)

3) cancercentrum.se/norr 4) cancer-centrum.se/uppsalaorebro 5) cancercentrum.se/vast6 6) skane.se/webbplatser/regionalt-cancer-centrum 7) tlv.se beräknat utifrån styckpris 5-pack vs 8-pack.

8) Burnett B and Radic Krljeza I. Stability of Hospira filgrastim

following changes to thermal and photic storage conditions. EJHP Practice 2011;17(5):50:57. 9) Tolerance of Nivestim in patients treated with cytotoxic chemotherapy for cancer in current practice. Kamioner D, Fruehauf S, Maloisel F, Cals L, Lepretre S, Berthou C. Studt design: two long-term observational studies of biosimilar filgrastim Nivestim (Hospira Filgrastim) in the treatment and prevention of chemotherapy-induced neutropenia. BMC Cancer. 2013;16:13(1):547. 10) Hospira Data on File. VISTA Study January 2014. 11) Clinicaltrials.gov. Use of Biosimilar Nivestim to Prevent Chemo-induced Neutropenia. Real Life Study (VISTA). Verified May 2015. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02454530>. Accessed August 2015. 12) Risk Management Plan.

Rapportering av misstänkta biverkningar: Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande.

Hälsö- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. www.lakemedelsverket.se.

NIVEAD/SE/APRIL 2016.

Neupogen[®] är ett registrerat varumärke som tillhör Amgen Ltd. Nivestim (logo) är ett varumärke som tillhör Hospira Inc.



Nina Mohell har i tio års tid framgångsrikt samarbetat med Jessica Alfredsson, molekylärbiolog på Aprea.

demiska forskarna som i den egna arbetsgruppen.

När Nina Mohell började på Aprea 2005 var hon den första som rekryterades av dåvarande VD:n Claes Post. Hon fick ansvaret för den biologiska delen av den prekliniska läkemedelsutvecklingen vilket kort och gott innebär hela processen från preklinisk forskning till klinik.

– Det är en stor förmån att få arbeta inom ett så spännande och viktigt om-

råde och i ett så nära samarbete med både erfarna läkemedelsutvecklare och bolagets grundare, säger hon.

Nina Mohell har varit med under hela uppbyggnaden av det som nu blivit landets ledande kluster för läkemedelsutveckling.

– Jag uppskattar servicen, infrastrukturen och närheten till kollegor och andra bolag. KI Science Park är helt rätt adress för Aprea.

GITTE STRINDLUND
FOTO: HÅKAN FLANK OCH
BOSSE JOHANSSON



HITTILLS HAR VI SJU LÄKEMEDEL MED 19 INDIKATIONER INOM HEMATOLOGI



NU FORSKAR VI VIDARE

Vad som än orsakar sjukdomen är vårt mål att utveckla en träffsäker behandling. Novartis är ett ledande företag inom hematologi och vår forskning har lett fram till flera livsavgörande behandlingar. Vi ser fram emot att fortsätta samarbeta med vården för att förbättra patienters liv.

Ny databas för pågående cancerstudier

Cancerstudier i Sverige – så heter den nationella databas med information om pågående kliniska studier inom cancervården, som Regionala cancercentrum i samverkan nyligen lanserade.

Tillsammans med den webbaserade söktjänsten kommer databasen att göra det mycket enklare att få en samlad bild av vilka kliniska studier som pågår inom de verksamheter som bedriver cancervård. Det gör det lättare för vården att rekrytera patienter till kliniska studier. Och det skapar mer likvärdiga möjligheter för patienter i hela landet att komma med i studier.

Uppdraget att ta fram databasen och en webbaserad söktjänst fick projektgruppen från RCC i samverkan. Arbetet har genomförts i ett samarbete mellan RCC och Nätverket för Universitetssjukhusens Prövningsenheter inom Onkologi (NASTRO).

Under en lång tid har diskussioner förts om hur man ska förbättra och stärka den kliniska forskningen i Sverige. En central fråga är att öka antalet kliniska studier och andelen patienter som ges möjlighet att delta i studier. Som en del av detta beslutade RCC i samverkan att tillsätta en nationell arbetsgrupp, vars uppdrag bestod i att ta fram en nationell webbaserad databas som skulle innehålla pågående kliniska studier inom cancerområdet.

LÄTT ATT ANVÄNDA

Representanterna i arbetsgruppen utsågs från landets regionala cancercentrum. Flera av medlemmarna arbetar med kliniska

prövningar och är även representanter i NASTRO (Nätverket för Universitetssjukhusens Prövningsenheter inom Onkologi). De flesta av onkologins studier administreras genom universitetssjukhusens prövningsenheter och där hade man redan sett behovet av och planerat för att skapa en gemensam databas.

I uppdraget låg att databasen skulle finnas som en del av RCC:s webbplats, cancercentrum.se. Den skulle vara lätt att söka i och inte innebära en orimligt stor mängd data att mata in. All text skulle vara på svenska och möjlig att förstå även för lekmän. Det primära målet med databasen är att ge möjlighet att hitta de kliniska studier i Sverige, inom hela cancerområdet, som har pågående rekrytering av patienter.

På startsidan, cancercentrum.se/cancerstudier kan man göra sökningar utifrån diagnos, de sjukhus som deltar i studien och ord i studietiteln. Under respektive studie finns information om vilken typ av studie det är och en kort sammanfattning av studien samt de viktigaste kriterierna för patientens deltagande. En länk till någon av de internationella studiedatabaserna, riktar sig till sjukvården som därigenom kan få ännu fler uppgifter om studien. I databasen finns möjlighet att förutom behandlingsstudier även lägga in observations- och omvårdnadsstudier.

I första hand vänder sig databasen till sjukvården. En läkare kan på ett enkelt sätt se vilka studier som har pågående



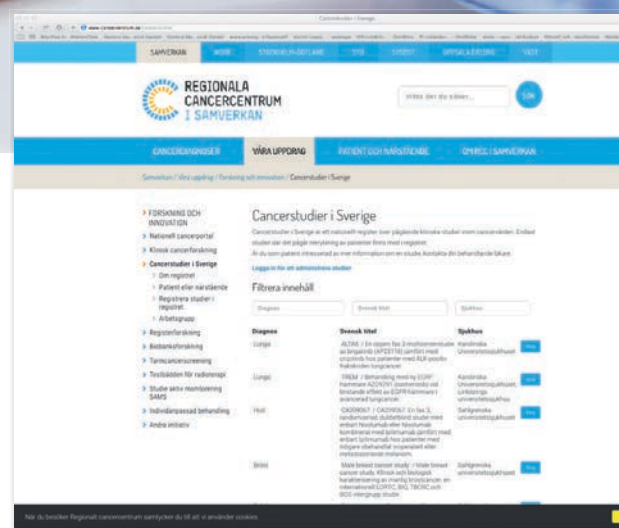
patientrekrytering och snabbt avgöra om en studie kan passa för en patient. Möjligheten att ge en första information om att det finns en studie som kan vara lämplig för patienten att delta i, påskyndar inklusionen och på sikt kan tiden för studiens totala inklusion kortas.

Att Cancerstudier i Sverige ligger på en öppen webbsida gör det enkelt även för patienter och närstående att söka och ta till sig information. Många är idag angelägna om att söka information om sin sjukdom och även delta i forskningsprojekt. Det är dock många kriterier som ska uppfyllas för att kunna delta i en studie, därför ombeds patienterna att kontakta sin behandlande läkare för att få en första bedömning om studien är möjlig att delta i.

En ytterligare förhoppning är att forskare kan hitta samarbetspartners via databasen och därmed initiera nya projekt.

BYGGS UT YTTERLIGARE

Den som är ansvarig prövare (forskare) för studien är också den som har ansvaret för att lägga in studien i databasen. Man kan göra det själv genom att begära särskild behörighet eller ta hjälp av personal på NASTRO-enheterna eller från studie-databasens handläggare. Kontaktuppgifter till samtliga finns på webbplatsen.



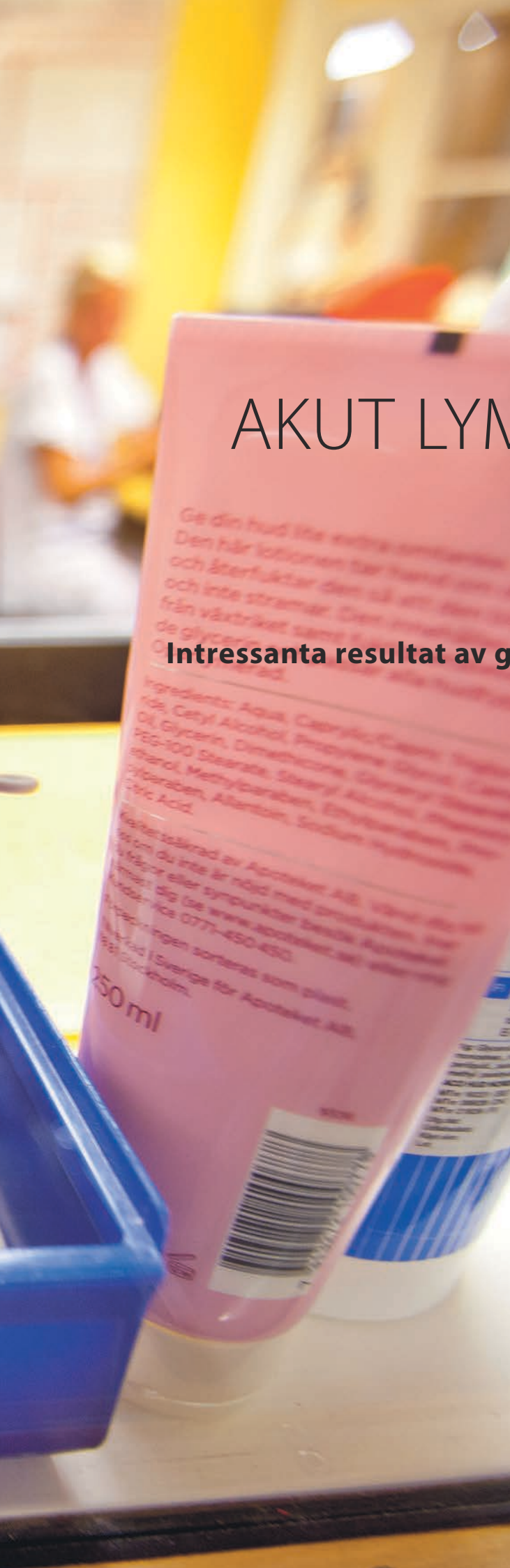
Just nu pågår arbetet med att hitta alla studier inom cancerområdet i Sverige. Då det hittills inte funnits någon nationell samordning av studier, får uppgifter sökas via kontakter med kliniker och forskare. Ett samarbete med de mer nischade databaserna kan förhoppningsvis också ge kontaktuppgifter till fler tänkbara studieansvariga. Målet är att Cancerstudier i Sverige slutligen täcker alla cancerstudier i landet där patientrekrytering pågår.

KERSTIN GRANBERG





**“Vuxna tålde behandlingen
i princip lika bra som barn
och tonåringar.”**



AKUT LYMFATISK LEUKEMI – är vuxna stora barn?

Intressanta resultat av gemensamma behandlingsprotokoll

Det finns mycket att vinna på ett väl utvecklat samarbete mellan barnonkologer och vuxenhematologer. Det gäller inte minst behandlingen av ALL, akut lymfatisk leukemi, där det nu finns intressanta resultat från sju års användning av gemensamma behandlingsprotokoll. Docent **Helene Hallböök**, överläkare vid Akademiska sjukhuset i Uppsala, sammanfattar bakgrund och lärdomar utifrån den utvärdering som presenterades som "late breaking abstract" på EHA i Köpenhamn i juni 2016.

Akut lymfatisk leukemi (ALL) är en sjukdom som har högst incidens i barnaåren, men som drabbar patienter i alla åldrar. I Sverige insjuknar cirka 50 vuxna patienter varje år och behandlas enligt nationella behandlingsrekommendationer från Svenska Vuxen ALL-gruppen.

Behandlingen har på senare år fokuserats på två huvudgrupper, Philadelphia (Ph)-positiv och Ph-negativ ALL, där Ph-positiv ALL huvudsakligen finns hos vuxna, kännetecknas av förekomst av onc-genen BCR-ABL och där behandlingsresultaten klart förbättrats med tillägg av tyrosinkinasi-inhibitorer.

För Ph-negativ ALL har däremot inga nya läkemedel tillkommit som är registrerade för användande i primärbehandlingen. Behandlingsresultaten har både i Sverige och internationellt varit sämre för vuxna än för barn, detta trots att fler vuxna patienter genomgått allogen stamcellstransplantation.



Överläkare Helene Hallböök förordar ett nära samarbete mellan vuxenhematologer och barnonkologer, här i en avstämning med sjuksköterskan Erika Bodin på den gemensamma arbetsplatsen på Akademiska sjukhuset i Uppsala.

tion. Man har spekulerat i om det beror på sjukdomens biologi, val av behandlingsprotokoll, farmakokinetik eller behandlande klinik och läkare.

FLERA JÄMFÖRANDE STUDIER

Under 2000-talet gjordes både i Sverige och internationellt flera jämförande studier mellan tonåringar och unga vuxna som behandlats antingen på barn- eller vuxenklinik och därmed också med olika behandlingsprotokoll^{1, 2}. En slående skillnad kunde ses i flera av studierna och i Sverige var 5 års sjukdomsfri överlevnad 66 procent för barn mellan 10 och 18 år jämfört med 42 procent för patienter mellan 15 och 25 år. Detta blev starten för ett samarbete mellan barnonkologer i Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO) och vuxenhematologer i Sverige, Danmark, Finland, Norge, Estland och Litauen.

Sedan 2009 har vi behandlat patienter mellan 1 och 45 år med Ph-negativ ALL på både barnonkologiska och vuxenhematologiska kliniker enligt ett enhetligt behandlingsprotokoll (NOPHO 2008) och rapporterat både behandlingsresultat och toxicitet i en gemensam databas. Protokollet har tre riskgrupper med olika behandlingsintensitet (standard, intermediär och högrisk +/- allogen stamcellstransplantation) och behandlingen styrs till stor del av behandlingssvar i form av analys av minimal residual disease (MRD). Det innebär analys av be-

”Den långa och intensiva behandlingen och dess biverkningar ställer stora krav inte bara på sjukvården, utan är även krävande för patienterna och deras familjer.”

handlingssvar vid två tidpunkter, dag 29 och 79. I övrigt vägs immunfenotyp (T- eller B-ALL), leukocyter vid diagnos och cytogenetik in vid riskgrupperingen. Behandlingen har varit helt uniform för de olika riskgrupperna, oavsett patientens ålder, med undantag för maxdos av vincristine (2,5 mg för barn och 2 mg för vuxna) samt möjlighet att välja att genomföra en allogen stamcellstransplantation vid förekomst av den genetiska avvikelserna MLL hos vuxna patienter även då gott behandlingssvar fås av cytostatikaterapi.

Har då en enhetlig behandling gett lika goda resultat i alla åldersgrupper? Analys visade att det var vanligare att barn mellan 1 och 10 år erhöill behandling enligt standardriskprotokollet, de svarade i högre grad mycket bra på

In relapsed or refractory (r/r) Hodgkin lymphoma (HL) and r/r systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL), as demonstrated in two phase 2, single-arm, open-label trials (N=102 for HL and N=58 for sALCL)^{1,2,3}

CD30 TARGETED

In r/r HL post-ASCT^{1,2}:

75%
ORR

33%
CR

5 years
41%
estimated OS rate
(95% CI: [31%, 51%])
40.5 months median OS (95% CI: [28.7, 61.9], median observation time of 35.1 months)²

In r/r sALCL^{1,3}:

86%
ORR

59%
CR

4 years
64%
estimated OS rate
(95% CI: [51%, 76%])
(median observation time of 46.3 months)³

Referenser:

1. ADCETRIS [summary of product characteristics], www.fass.se.
2. Chen R et al. Poster and abstract no. 2736 presented at American Society of Hematology, December 2015; Orlando, FL, USA.
3. Pro B et al. Poster and abstract no. 3095 presented at American Society of Hematology, December 2014, San Francisco, CA, USA.

• Ny indikation för Hodgkins Lymfom

Adcetris är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ HL och ökad risk för återfall eller progression efter ASCT.¹

• Nu 5 års överlevnadsdata

41% överlevnad (95% CI:31%-51%).^{1,2,3}

• Upprepad behandling

Studier visar att Adcetris kan användas vid upprepad behandling av patienter som tidigare svarat på Adcetris behandling (CR och PR).¹

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

Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt CD30+ 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 CD30+ HL och ökad risk för återfall eller progression efter ASCT.

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. Leverfunktionen ska undersökas innan behandlingen initieras och regelbundet monitoreras hos patienter som får brentuximab vedotin. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. **Kontraindikationer:** Kombinerad användning av bleomycin och brentuximab vedotin orsakar pulmonell toxicitet. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Dosering:** Den rekommenderade dosen 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. Datum för översyn av produktresumé: 24 juni 2016

den första delen av behandlingen och hade, som tidigare visats, högre frekvens av "godrisk" cytogenetiska förändringar såsom hyperdiploidi och t(12,21).

TÅLDE BEHANDLINGEN LIKA BRA

Vuxna var överrepresenterade i grupperna som erhöll högrisk-behandling (samt högrisk med efterföljande stamcellstransplantation); 1-9 år 12%, 10-17 år 27% och 18-45 år 36%. Högre frekvens av T-ALL samt en specifik cytogenetisk avvikelse (MLL) samt högre MRD efter 29 dagars behandling identifierades som bakomliggande orsaker³. Vuxna tålde behandlingen i princip lika bra som barn och tonåringar. Det var inte fler som avled under behandlingens första del, och frekvensen av biverkningar var ungefär likvärdig mellan olika åldrar med undantag för ökad frekvens av trombos och osteonekros med ökande ålder (med start redan i tonåren)⁴. Den misstanke som tidigare framförts, att vuxnehematologer inte varit nog strikta med att hålla tidsplaner för behandlingen, kunde inte bekräftas. Det var inte någon skillnad med vilket tidsintervall som behandlingen gavs mellan de olika delarna av protokollet, undantaget ett av tre högriskblock där vuxna behövde något fler dagar före start av nästa kur⁴.

Nu när protokollet använts för vuxna patienter i cirka 7 år har en utvärdering av långtidsresultaten gjorts och de presenterades som "late breaking abstract" på EHA i Köpenhamn i juni 2016. Mer än 1 500 patienter har behandlats varav drygt 200 vuxna patienter mellan 18 och 45 år. Huvudbudskapet var att behandlingsresultaten i princip var likvärdiga för barn och vuxna inom varje riskgrupp, men som tidigare nämnts kommer fler vuxna att behöva behandling enligt de högre riskgrupperna⁵. Resultaten är under slutbearbetning och kommer inom kort att presenteras i sin helhet i artikelform.

KRÄVANDE BEHANDLING FÖR PATIENTERNA

Vad har vi då lärt oss under dessa år? Behandlingen av Philadelphia-negativ ALL är lång, oftast 2,5 år, och behandling ges i princip varje vecka under denna period. I och med införandet av NOPHO 2008 i Sverige har mer asparaginase, högdos metotrexate samt längre behandlingstider med högdos steroider införts i behandlingen för vuxna patienter. Den långa och intensiva behandlingen och dess biverkningar ställer stora krav inte bara på sjukvården, utan är även krävande för patienterna och deras familjer. Resultaten från studierna talar starkt för att sjukdomens biologi förändras i olika åldrar och påverkar behandlingssvar även då ett enhetligt protokoll ges. Farmakokinetik framstår som ett intressant forskningsområde, där studier pågår. Behandlande klinik verkar inte vara avgörande för att protokoll följs på ett adekvat sätt.

Även om riskgruppering och karaktär av sjukdomen förändras successivt med åren är det betydligt mindre skillnad mellan tonåringarna och de yngre vuxna än mellan barn <10 år och vuxna. Även biverkningsprofilen är likartad mellan dessa åldersgrupper. Det talar för att vi har mycket att vinna på ett fortsatt samarbete mellan barnonkologer och vuxnehematologer. Behandlingen av barn med ALL har gjort stora framsteg genom klokt och intensivt användande av samma läkemedel som funnits tillgängliga de sista cirka 40 åren och mycket goda behandlingsresultat har uppnåtts. För att kunna komma vi-



Behandlingen av akut lymfatisk leukemi är ofta lång och krävande för både patienter och anhöriga.

dare i behandlingen för patienter med mer svårbehandlad sjukdom finns förhoppning att de nya läkemedel som utvecklats för B-ALL samt immunterapi inkluderande CAR-T-celler, som i nuläget endast kan användas efter recidiv och i studier, även ska kunna ingå i primärterapi i framtiden.

REFERENSER

1. Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V, Perel Y, Thomas X, Leblanc T, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(5):774-80.
2. Hallbook H, Gustafsson G, Smedmyr B, Soderhall S, Heyman M. Treatment outcome in young adults and children >10 years of age with acute lymphoblastic leukemia in Sweden: a comparison between a pediatric protocol and an adult protocol. *Cancer*. 2006;107(7):1551-61.
3. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Bernell P, Griskevicius L, Hallbook H, et al. Risk group assignment differs for children and adults 1-45 yr with acute lymphoblastic leukemia treated by the NOPHO ALL-2008 protocol. *European journal of haematology*. 2013;90(5):404-12.
4. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Griskevicius L, Hallbook H, Heyman M, et al. Toxicity profile and treatment delays in NOPHO ALL2008-comparing adults and children with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *European journal of haematology*. 2016;96(2):160-9.
5. Toft N BH, Abrahamsson J, Griškevičius L, Hallböök H, Heyman M, Wirenfeldt Klausen T et al. Adults and children (1-45 years) with Ph-negative ALL have almost identical outcome in risk-stratified analysis of NOPHO ALL2008. EHA abstract. 2016;EHA-4098. *Haematologica*, 101: 35-35

HELENE HALLBÖÖK, ÖVERLÄKARE OCH DOCENT,
SEKTIONEN FÖR HEMATOLOGI, AKADEMISKA SJUKHUSET,
HELENE.HALLBOOK@MEDSCI.UU.SE
FOTOGRAF: BJÖRN LEIJON



ACT IN TIME

Vid mCRC:

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

Vid GIST:

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

Nu subventionerat av TLV vid GIST!

a. Metastaserad kolorektal cancer.
b. Gastrointestinal stromatumör.

Stivarga (regorafenib) 40 mg filmdragerad tablett. **Rx. Indikationer:** 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. (EF) - icke resektabla eller metastaserande gastrointestinala stromacellstumörer (GIST) som har progredierat under eller varit intoleranta mot tidigare behandling med imatinib eller sunitinib. (F) **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, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE05. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Läs produktresumén för fullständig information. **Pris:** Stivarga ingår i läkemedelsförmånen vid användning för GIST. **Kontaktuppgifter:** Bayer AB, Box 606, 169 26 Solna, tfn 08-580 223 00. **Datum för senaste översyn av SPC:** december 2015. För övrig information se www.fass.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

L.SE.MKT.01.2016.2031

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

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

Stivarga®
(regorafenib) tablets

”Det saknas en viktig diskussion om det oersättliga värdet av mänsklig kontakt”

– Almedalsveckan är en fantastisk institution som skulle kunna bli ännu bättre. Här finns alla förutsättningar för meningsfulla möten, men vi tenderar att prioritera trivsel och konsensus framför skarpa diskussioner som verkligen kan göra skillnad, säger Roger Henriksson, mångårig Almedalsbesökare som medverkat i otaliga paneler under åren och som nu tagit sig tid att för Onkologi i Sveriges räkning reflektera över utvecklingen av debatten som rör vård och omsorg.

Vi kan direkt konstatera att Almedalsveckan 2016 slog alla möjliga rekord. Igen. Beroende på var man väljer att hämta sin information kan man antingen få fram att antalet unika besökare var 40 000, vilket i så fall skulle vara det högsta antalet någonsin, eller att antalet besökare förvisso ökade jämfört med 2015 men ändå var över 8 000 lägre än valåret 2014. (Lustigt nog kommer båda uppgifterna från Region Gotland.) Mycket folk var det under alla omständigheter.

VÅRD OCH OMSORG STÖRST – IGEN

I år hölls inte mindre än 3 794 evenemang (rekord) organiserade av 1 756 unika arrangörer (rekord). För att sätta dessa uppgifter i perspektiv kan det vara belysande att gå tillbaka

”Det här är bara början och det kan bli hur stort som helst, men då måste vi använda de digitala verktygen rätt så att de frigör tid för – och inte ersätter – mänsklig interaktion.”



Digitalisering och e-hälsa var bland de hetaste vårdfrågorna i Almedalen. "Det här är bara början och det kan bli hur stort som helst, men då måste vi använda de digitala verktygen rätt så att de frigör tid för – och inte ersätter – mänsklig interaktion", säger Roger Henriksson.

till 2011. Då, så sent som för fem år sedan, var antalet unika besökare ynka 14 000 och evenemangen var inte ens 1 500.

Och som vanligt var Vård och omsorg det största ämnet med 350 evenemang vilket motsvarar 9,3 procent. Näst störst var Hållbarhet (224 evenemang) tätt följt av *Barn/ungdom* (225). De ämnen som ökade mest jämfört med 2015 års Almedalsvecka var i tur och ordning *Klimat/miljö*, *Integration/mångfald* och *Digitalisering*.

På medicinområdet kan två frågor sägas ha dominerat under årets Almedalsvecka, nämligen digitalisering och samverkan. Inte för att något av dem är särskilt nytt. Tvärtom har olika aspekter av dessa ämnen diskuterats rikligt och livligt under flera år, men kanske att åtminstone digitalisering nådde ett slags topp i år.

"Jag menar att läkemedelsindustrin har ett ansvar att resonera mer etiskt än de flesta andra kommersiella aktörer."

ALDRIG ERSÄTTA MÄNSKLIG INTERAKTION

– Det var verkligen ett enormt fokus i år. I flera olika sammanhang har det talats om hur digitalisering och e-hälsa ska lösa alla möjliga problem, säger Roger Henriksson som för all del håller med om att det finns en stor potential som måste utvecklas samtidigt som han många gånger anar en osund övertro på vad digitaliseringen kan åstadkomma.

– Vi får aldrig glömma bort, eller ens tumma på den mänskliga interaktionen – den är livsviktig. Men visst, potentialen är enorm och i viss mån är vi redan där: Tack vare modern bildteknik kan vi redan idag ta hjälp av röntgenläkare och patologer som finns på helt andra platser, detta diskuterades vid flera bra symposier i Almedalen.

Ett annat digitaliseringsområde där Roger Henriksson är mycket hoppfull är olika former av informationsöverföring med öppenhet, inte minst när nu patienter får tillgång till sina journaler och kan förbereda sig och formulera frågor som läkaren kan ta del av i god tid före läkarbesöket.

– Det här är bara början och det kan bli hur stort som helst, men då måste vi använda de digitala verktygen rätt så att de frigör tid för – och inte ersätter – mänsklig interaktion. Det kanske kommer när nyhetens behag har lagt sig, men än så länge saknar jag en mer initierad diskussion om det oersättliga värdet av mänsklig kontakt när vården går in i digitalåldern. Det skulle jag verkligen vilja höra mer av i exempelvis Almedalen.

VITTNESMÅL OM NEGATIV TREND

En annan favorit i repris var diskussioner om vikten av samverkan på olika plan, inte minst mellan läkemedelsföretagen och vården. Vid ett LIF-seminarium med rubriken "Hur ska Sveriges Life Science-satsningar öka samverkan mellan nä-

ringsliv, akademi och sjukvård?" talade organisationens VD Anders Blanck om en negativ trend där företagen på senare år har upplevt ett allt sämre samverkansklimat. För att beskriva situationen använde han sig av den föga upplyftande liknelsen med "ett dåligt äktenskap".

– På sätt och vis är det kanske mer eller mindre ofrånkomligt med motsättningar med tanke på parternas natur, reflekterar Roger Henriksson. Även om alla inblandade verkligen vill patientens bästa så har vi väldigt olika utgångspunkter. Men därmed inte sagt att vi inte måste eftersträva bästa möjliga samverkan även om det finns försvårande faktorer, tvärtom: Samverkan är oerhört viktigt.

Ett av hindren, menar han, är att företagen har behov av ekonomisk vinst och konkurrens som en helt central komponent i sin arvsmassa – en faktor som inte alltid lämpar sig så väl just i fråga om samverkan.

SAKNAR ETISK DISKUSSION OM PRISER

– Vad jag också saknar är en mer seriös diskussion om etik när det gäller läkemedelspriser. Läkemedel är i många fall billigare att ta fram till klinisk användning idag än för bara några år sedan – ändå säljs de dyrare än någonsin. Som läkare är jag fostrad att alltid se till min patients bästa och alltid förorda bästa tänkbara behandling, samtidigt som jag måste respektera att budgeten har sina begränsningar.

Han gör jämförelsen med bilar: Mercedes är mycket dyrare och säkert av högre kvalitet än exempelvis Skoda, men ingen dör av att inte få åka Mercedes.

– Jag menar att läkemedelsindustrin har ett ansvar att resonera mer etiskt än de flesta andra kommersiella aktörer. De behöver fråga sig vad en skäligen vinstnivå egentligen innebär. I den bästa av världar skulle politik, vård och industri gemensamt arbeta sig fram till kostnadsoptimala nivåer. Det skulle nog alla vinna på i längden.

Vad gäller Almedalsveckan som sådan menar Roger Henriksson vidare att det torde finnas stora synergivinster att göra på att öka graden av tematisk samordning.

– Inte sällan hålls flera snarlika seminarier och symposier som naturligtvis skulle vinna på att sättas ihop till ett samlat evenemang. Åtminstone myndigheter, högsolor och universitet borde kunna se till att samordna sig – det vore effektivt och skulle nog kunna spara en hel del pengar.

ÖNSKAR FLER UTMANINGAR

Roger Henriksson menar att nyckeln till en personligen givande Almedalsvecka är att lära sig att sälla.

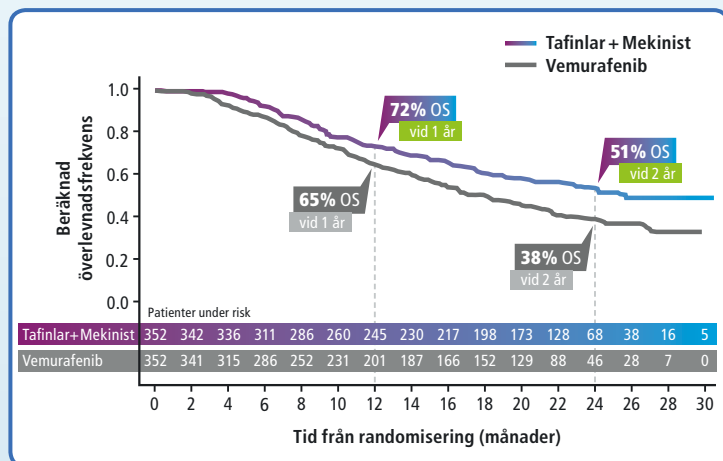
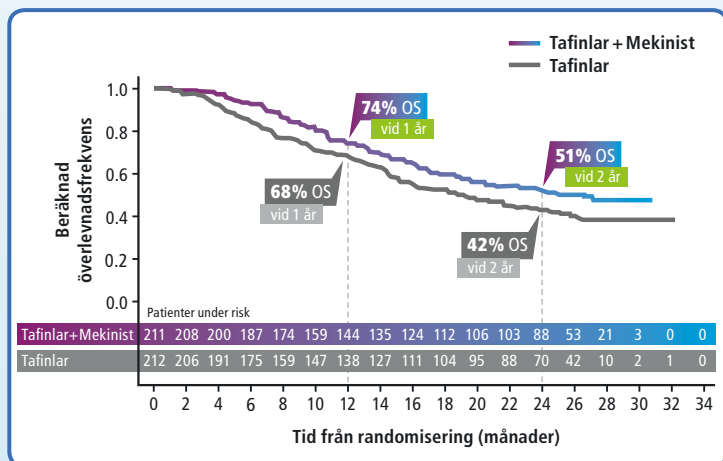
– Man måste kunna skilja på fakta och fiktion, säger han. Det är många som tenderar att överdriva betydelsen av den egna verksamheten, och då tänker jag inte i första hand på industrin – de är hårt reglerade och brukar sköta sig.

På det hela taget anser Roger Henriksson, som så många andra, att Almedalen är en fascinerande institution – att så många experter, beslutsfattare och andra samlas på en och samma plats är unikt.

– Samtidigt är det lite marknadsgyckel, tingeltangel och kanske också en överdriven vilja till konsensus. Det skulle kunna bli ännu bättre diskussioner om vi vågade utmana varandra lite mer.

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

25 månader överlevnad i median



Konsekventa överlevnadsvinster i två stycken randomiserade kliniska studier¹⁻⁴

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

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

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

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

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

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

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

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

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



Lika intresserad av människor som av sjukdomar

Roger Henriksson är född och uppvuxen i Gällivare. Medan skolkamraterna, åtminstone de som hade ambitionen att studera vidare, i stort sett utan undantag hade siktet inställt på Luleå Tekniska Högskola ville Roger Henriksson åt ett helt annat håll. Så småningom skulle han bli den förste akademikern i sin familj. Efter ett par stickspår på tandläkarutbildningen och en kadettexamen i flygvapnet har han varit de medicinska vetenskaperna trogen.

Medicine doktorsexamen och läkardito fick han i början av 1980-talet. Yrkeskarriären började som chef för ett nytt forskningslaboratorium i Umeå. Vid Norrlands universitetssjukhus verkade han som läkare och sedermera överläkare samtidigt som han byggde vidare på sin akademiska karriär. År 1984 utnämndes Roger Henriksson till docent i cellbiologi, 1989 till docent i onkologi och strålningsterapi. Sedan 1994 har han professors titel, i experimentell onkologi för att vara exakt.

Roger Henriksson är fortfarande i högsta grad aktiv som forskare och meritlistan är omfattande: Han har medverkat i över 350 vetenskapliga publikationer och har handlett 30 doktorander. I uppdraget som ordförande för den vetenskapliga kommittén i European Association for Neurooncology (EANO) har han lyckats få deras stora möte till Stockholm 2018.

Som så många andra sätter Roger Henriksson stort hopp till den positiva utvecklingen inom skräddarsydd behandling.

– Och då tänker jag inte bara på själva läkemedlen, utan också på hur molekylära och genetiska tester kommer att kunna vägleda oss ifråga om vilken behandling som lämpar sig för den enskilda patienten, säger han. Jag ser även en stor potential i individualiseringen av rehabilitering, palliativa insatser och förebyggande verksamhet.

VÄRDEFULLA ÅR I INDUSTRI

Mellan år 2000 och 2008 arbetade Roger Henriksson i industrin, som senior medicinsk rådgivare för AstraZeneca, inte bara i Sverige utan också i Storbritannien och Belgien, med ansvar för prekliniska och kliniska onkologistudier.

– Det var en värdefull erfarenhet och jag lärde mig mycket, säger han. Framförallt gillade jag att arbetet var så tydligt resultatorienterat.

"Jag lär mig oerhört mycket av de svårast sjuka. Den som har kort tid kvar att leva är ofta rak och ärlig."

Väl tillbaka i Sverige väntade utmaningar på nationell nivå. År 2009 tog Roger Henriksson över ledningen för rikets högst profilerade onkologiklinik, Radiumhemmet, där han blev kvar i drygt två år innan han blev erbjuden arbetet som chef med ansvar att bygga upp Regionalt Cancercentrum Stockholm-Gotland. Ett uppdrag som han ser som oerhört betydelsefullt med sitt fokus på samordning av alla cancerpatienters väg genom vårdens olika professions- och organisationsbarriärer regionalt och nationellt.

– Införandet av regionala cancercentra är det bästa som hänt svensk cancervård i modern tid.

LÄR SIG MEST AV SVÅRT SJUKA

Roger Henriksson har alltid haft ett brinnande samhällsengagemang och betecknas av många som rak och orädd – och alltid på de svagas sida. Hans uttalande om att vilja "slåss med blanka vapen" är något av en klassiker.

Han beskriver sig själv som en forskare som är lika intresserad av sjukdomar som av människor. Och det är inga enk-

la sjukdomar han har haft som specialområden, hjärntumörer och lungcancer.

Hans vilja att se människan och inte bara sjukdomen kan utan överdrift sägas vara extra viktigt när det handlar om hjärntumörer som ju kan förändra personligheten.

Roger Henriksson har många gånger framhållit att han lärt sig mest av de svårast sjuka:

– Att studera livskvalitet är lika viktigt som att hänga över proverna i laboratoriet. Jag lär mig oerhört mycket av de svårast sjuka. Den som har kort tid kvar att leva är ofta rak och ärlig. Vi kan prata utan masker – något jag sätter stort värde på.

På lungcancerområdet har han profilerat sig som en anti-tobaksaktivist utan att på något sätt uppträda "tvingande". Patienterna har fått veta att det aldrig är för sent att sluta röka och att oddsen kan förbättras även vid en långt gången cancersjukdom. På 90-talet handledde han flera doktorander som fokuserade just på det faktum att tobaksrökning inte bara ger upphov till cancer utan att cigaretterna också försämrar möjligheterna till framgångsrik tumörbehandling.

Hans inställning har varit:

– Jag svarar på frågor och informerar när jag känner att jag har ett viktigt budskap. Som läkare har jag ett ansvar, men jag undviker att skuldbelägga redan hårt drabbade.

PETER LUNDSTRÖM, MEDICINSK SKRIBENT
FOTO: BOSSE JOHANSSON



TAG BEHANDLINGEN ETT STEG LÄNGRE

För patienter med avancerad EGFR-muterad NSCLC, vars sjukdom har utvecklats genom T790M-mutation¹



Referens: 1, Tagrisso SPC 02-02-2016, www.fass.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Tagrisso (osimertinib) R, EF. Övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare. ATC-kod: L01XE35. Tablett 80mg och 40mg. **Indikation:** Tagrisso är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) T790M-mutation. **Utvärdering av mutationsstatus:** Innan Tagrisso förskrivs måste EGFR T790M-mutationsstatus fastställas av ett laboratorium med validerad testmetod. Testet kan utföras på vävnadsprov eller från cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) från ett plasmaprov. Om interstitiell lungsjukdom (ILD) diagnostiseras ska Tagrisso utsättas. **Förpackning:** 30 tabletter (3 st blister-ark) i styrkorna 80mg och 40mg. Senaste översyn av Produktsammanfattningen 2016-02-02. För övrig information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar och aktuella priser, se www.fass.se.

952017,011_02/16_SE

AstraZeneca

AstraZeneca AB
AstraZeneca Nordic-Baltic
151 85 Södertälje
08 - 553 260 00 | www.AstraZeneca.se
www.ConnectInHealth.se

STANDARDISERADE VÅRDFÖRLOPP – vad kan vi lära av England?

Standardiserade vårdförlopp är den största satsningen någonsin inom svensk cancersjukvård. I England gjordes en liknande satsning för 15 år sedan, som sedan dess har haft mycket stor inverkan på den engelska cancersjukvården. Docent **Ola Bratt** har arbetat som urolog i England sedan 2014. Han sammanfattar här den engelska modellen och analyserar dess för- och nackdelar.

Våren 2014 beslutade den svenska regeringen att 2 miljarder kronor skulle satsas på cancersjukvården, med en särskild kraftansamling för att korta väntetiderna. Efter någon månads diskussion bestämde man sig för att det danska "paketförloppet" skulle stå som förebild för det som nu benämns "standardiserade vårdförlopp" (SVF). Fem cancerformer valdes ut som avantgarde. Vårdprogrammgrupperna fick bara ett par månader på sig att definiera ingångskriterier, utredningspaket och maximala ledtider. Under 2016 följde ytterligare 13 cancerformer. Reaktionerna från sjukvården och de aktuella patientföreningarna har varit blandade, allt från glädjande rapporter om stora förbättringar av patientflöden till sukar över ökad administrativ börda och över att det gavs för lite tid åt att bestämma hur de olika vårdförloppen skulle se ut. I

England infördes något som liknar SVF redan för 15 år sedan. Vad kan vi lära av erfarenheterna från andra sidan Nordsjön?

FÖRSTA CANCERPLANEN I VÄRLDEN

År 1999 publicerade International Agency for Research on Cancer (IARC, Världshälsoorganisationens cancersektion) en rapport (EUROCORE-2), som placerade Storbritannien bland de länder i Europa med högst dödlighet i många cancersjukdomar. Den statliga sjukvården, National Health Service (NHS), brottades på 1990-talet med långa och mycket varierande väntetider och behandlingsrutiner. Den brittiska regeringen, ledd av Tony Blair (Labour), lade därför år 2000 fram en nationell cancerplan. Den beskrevs som den första i sitt slag i världen. Hela 570 miljoner pund per år sköts till NHS-budgeten för att förbättra cancer-

sjukvården, varav 50 miljoner pund per år var öronmärkta för förbättrad palliativ vård. Hörnstenarna i planen var nationella riktlinjer, multidisciplinära konferenser (MDK) och definierade maximala ledtider. De nationella riktlinjerna utarbetas av National Institute for Health and Care Excellence (NICE, bildades 1999). NHS måste enligt lag erbjuda de behandlingar som NICE rekommenderar.



KRITERIER FÖR ATT REMITTERA FÖR MISSTÄNKT CANCER

Precis som i Sverige finns det i England väl definierade kriterier för när en patient ska remitteras för misstänkt cancer

(”a suspected cancer pathway referral” eller ”a 2-week waiting referral”). Det finns också kriterier för när remissen ska skickas akut för omedelbart omhändertagande. Kriterierna är vida; år 2014 bestämde NICE att patienter som har symptom eller tecken som medför mer än 3 procents risk för cancer ska remitteras enligt rutinerna för ”Cancer Pathway”. NICE publicerade samma år en noggrann (405 sidor!) litteraturgenomgång av det positiva prediktiva värdet för ett stort antal symptom och tecken. Som exempel kan nämnas kriterierna för blåscancer och kolorektalcancer (Faktaruta 1 och 2).

KRITERIER FÖR REMISS FÖR MISSTÄNKT BLÅSCANCER

- Personer över 45 år med makroskopisk hematuri utan infektion
- Personer under 45 år med makroskopisk hematuri som kvarstår efter behandling för infektion
- Personer över 60 år med mikroskopisk hematuri och samtidig dysuri eller ökade vita blodkroppar i blodprov

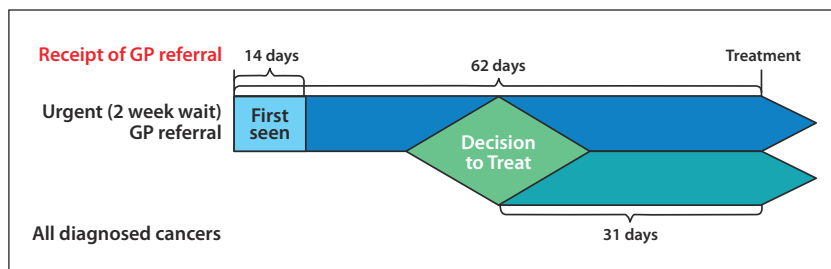
KRITERIER FÖR REMISS FÖR KOLOREKTALCANCER

- Personer över 40 år med oförklarad viktnedgång och buksmärtor
- Personer över 50 år med oförklarad rektalblödning
- Personer under 50 år med oförklarad rektalblödning samt buksmärtor, järnbristanemi, viktnedgång eller ändrade avföringsvanor
- Personer över 60 år med järnbristanemi, ändrade avföringsvanor eller ockult blod i avföringen (indikationer för att testa för ockult blod finns specificerade)
- Palpabel resistens i rektum eller i buken

DEFINIERADE LÄNGSTA ACCEPTABLA LEDTIDER

Britterna valde att göra systemet enkelt (Figur 1):

- Alla patienter med misstänkt cancer ska träffa en specialist på sjukhus inom 14 dagar från det att remissen har tagits emot. Dessa remisser faxas eller sänds elektroniskt, så i praktiken är det också inom 14 dagar från det att remissen skickats.



Figur 1: Illustration av längsta accepterade ledtider för utredning av misstänkt och behandling av bekräftad cancer i England.

”Om sjukhusen inte lyckas handlägga patienterna inom de angivna tidsgränserna, får de betala böter till den lokala beställarnämnden.”

- Behandlingen ska påbörjas inom 31 dagar från behandlingsbeslutet och inom 62 dagar från remissen till sjukhuset.

Ovanstående gäller för alla cancerformer, med undantag för akut leukemi och testiscancer samt för cancer hos barn. De senare ska behandlas inom 31 dagar från remissdatum. I cancerplanen år 2000 angavs när olika delmål skulle uppnås, med ett slutligt mål att alla patienter med misstänkt och eventuellt senare konstaterad cancer skulle utredas och behandlas inom dessa tider från år 2005.

Satsningen har utan tvekan varit effektiv: i England har de senaste åren 94 till 96 procent av patienter som remitterats för misstänkt cancer träffat en sjukhusläkare inom 14 dagar. Mellan 96

till 98 procent av de som senare visat sig ha cancer har fått behandling inom 62 dagar från remissdatum och 98 procent inom 31 dagar från behandlingsbeslutet.

MDK-KOORDINATORER

För att hålla ordning på alla patienter som är "on a cancer pathway" inrättades i början av 2000-talet ett stort antal tjänster för "MDK-koordinatorer". På universitetssjukhuset i Cambridge finns för närvarande 20 heltidsanställda sådana. MDK-koordinatorerna snappar upp patienterna på MDK och ser sedan till att de utreds och behandlas inom tidsramen (det är andra personer som ser till att de som remitterats för cancermisstanke får ett mottagningsbesök inom 14 dagar). De engelska MDK är starkt påverkade av kraven på att hålla tider för primär diagnostik och behandling. Alla biopsier för misstänkt cancer diskuteras på MDK, där återbesöksdagar bokas och bildiagnostik beställs om det visar sig vara cancer. Remiss till högspecialiserad vård sker alltid via MDK, då de mindre sjukhusen vanligen deltar via telelänk. På remissen anges hur långt klockan tickat, till exempel "Cancer Pathway day 28".

gar från remissdatum och ytterligare 1 000 pund om behandlingen inte påbörjas inom 31 dagar från behandlingsbeslutet. När jag arbetade i Oxford år 2014 var böterna hela 5 000 pund om behandlingen inte påbörjas inom 62 dagar från remissdatum.

LETT TILL "RIMLIGT JÄMLIK VÅRD"

Min urologkollega Bill Turner blev färdig urolog i slutet av 1990-talet. Han menar att den viktigaste effekten av de reformer som genomfördes för cancersjukvården åren efter sekelskiftet är att man numera har en rimligt jämlig vård. Tidigare varierade väntetider, utredningar och behandlingar väldigt mycket.

– Det var rena postkodlotteriet, säger han. Eftersom allmänläkarna tidigare remitterade till en specifik överläkare ("consultant"), inte till kliniken, kunde väntetiderna variera kraftigt även inom en och samma klinik.

Han betonar särskilt den betydelse de nationella riktlinjerna (NICE Guidelines) har haft. Som negativt upplever han att de höga böterna har medfört att fokus har hamnat mer på ledtider än på resultat ("a target culture") och att det behövs

spektrum har vi å ena sidan patienter med allmänsymtom av ett misstänkt högmalignt lymfom eller med smärtor av metastaserad cancer. Den andra ytterligheten kan representeras av en åldrad man med ett PSA på 7,1 ng/ml, utan symtom och med en palpatoriskt benign prostataförstoring. Samtidigt skakar Bill skeptiskt på huvudet när jag berättar hur fin-kornigt differentierade de svenska standardiserade vårdförloppen är.

"Det kan ibland gå alltför snabbt – patienterna hinner då inte smälta informationen om att de har cancer innan de ligger på operationsbordet."

BÖTER OM LEDTIDERNAS INTE HÅLLS

Om sjukhusen inte lyckas handlägga patienterna inom de angivna tidsgränserna får de betala böter till den lokala beställarnämnden ("The Clinical Commissioning Group", domineras av allmänläkare). Det finns inga nationellt fastslagna bötesbelopp, dessa bestäms av de olika lokala beställarnämnderna. I Cambridge är böterna 200 pund om patienten inte får träffa en sjukhusläkare inom 14 dagar från remissdatum, 1 000 pund om behandlingen inte påbörjas inom 62 da-

väldigt många administratörer för att hålla ordning på var alla patienter befinner sig tidsmässigt. Han tror att yrkesstoltheten hade räckt långt för att sjukhusen skulle handlägga patienterna inom de definierade ledtiderna. Dessutom kan det ibland gå alltför snabbt – patienterna hinner då inte smälta informationen om att de har cancer innan de ligger på operationsbordet. Vidare tycker han att det är orimligt att det ska vara samma ledtider för alla typer och stadier av cancer. Som exempel på ytterligheterna i detta

SAKNAR GENUINT ENGAGEMANG

Claire Holmes är "Operations Manager for Cancer" vid universitetssjukhuset i Cambridge, ett av de allra största och mest välrenommerade sjukhusen i Storbritannien. Hon började arbeta som MDT-koordinator i Manchester år 2003 och har sedan dess arbetat med att administrera cancersjukvård på olika nivåer vid flera olika engelska sjukhus.

Claire berättar att det tog ett par år innan man kunde märka av några betydande effekter på väntetiderna. Först när



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

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

 **Xtandi**®
enzalutamid

For what matters in mCRPC

Referenser: 1. Xtandi® SPC 04.2016. 2. Beer et al. N Engl J Med 2014;371(5):424-433. 3. Scher et al. N Engl J Med 2012;367(13):1187-1197.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Xtandi® 40 mg kapslar (enzalutamid). Androgenreceptorantagonist (L02BB04). **Indikationer:** för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män som är asymptomatiske 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 krampanfall: försiktighet bör iaktas vid administrering av Xtandi till patienter med en anamnes av krampanfall eller andra predisponerande faktorer inkluderande, men ej begränsat till, underliggande hjärnskada, stroke, primära hjärntumörer eller hjärnmetastaser eller alkoholism. Risken för krampanfall kan öka hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som sänker tröskeln för krampanfall. **Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES):** det har förekommit sällsynta rapporter av PRES hos patienter som fått Xtandi. Det är en sällsynt, reversibel, neurologisk sjukdom som kännetecknas av snabbt uppkommande symtom inklusive krampanfall, huvudvärk, förvirring, blindhet och andra syn- och neurologiska störningar, med eller utan åtföljande hypertoni. Utsättning av Xtandi hos patienter som utvecklar PRES rekommenderas. **Samtidig behandling med andra läkemedel:** enzalutamid är en potent enzyminducerare och kan ge upphov till effektminskning för många vanligen använda läkemedel. Samtidig administrering med warfarin och kumarinliknande antikoagulantia bör undvikas. **Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT intervallet:** för patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, bör forskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Xtandi påbörjas. **Recept- och förmånsstatus:** receptbelagt. Ingår i läkemedelsförmånen. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Astellas Pharma Europe B.V., Nederländerna. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Box 21046, 200 21 Malmö. Texten är baserad på produktresumé daterad 04.2016. För ytterligare information, förpackningar och priser 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

man på sjukhusen förstod hur man skulle omorganisera vården, började det hända saker. Hon nämner "Joint Clinics", där patienten både träffar en kirurg och en onkolog, och "One Stop Clinics" där patienten både får en första bedömning och en undersökning vid samma besök (kommentar: så har det fungerat i Sverige hela det kvartss sekel som jag har arbetat inom urologin, till exempel prostatabiopsi eller cystoskopi vid första besöket). En annan faktor som Claire lyfter fram som förklaring till att det dröjde flera år innan väntetiderna minskade till nuvarande nivå, är att det tog tid att få befolkningen att bli medveten om att cancer ska utredas snabbt och om att det i NHS finns ett särskilt snabbspår för detta.

Claire tycker att det nuvarande systemet i stort sett är bra, men hon upplever att det på senare år för sjukhusledningen allt mer blivit en fråga om att hålla tider och att bocka av att obligatoriska åtgärder har utförts ("box ticking"), än ett genuint engagemang för att hålla en hög kvalitet och att förbättra patienternas omhändertagande. Vid upprepade tillfällen har hon (liksom jag själv) upplevt att de höga böterna har lett till att etiken har åsidosatts, när korta ledtider har getts högre prioritet än patienternas väl. Hon berättar också om undanträngningseffekter för icke cancer-relaterad sjukvård och medger att stora personalsressurser läggs på att administrera, resurser som skulle ha kunna ha lagts på patientnära sjukvård.

EGNA REFLEKTIONER

Det är ingen tvekan om att de engelska reformerna inom cancersjukvården har varit mycket framgångsrika när det gäller att korta ledtiderna för primär diagnostik och behandling. Systemet med

höga böter har säkert varit en bidragande faktor. Det är underbart att arbeta i en miljö där man kan skicka ett e-brev till en administratör under pågående mottagningspass med besked om att det inte har varit möjligt att planera in samtliga dagens patienter för operation inom 31 dagar, och kunna räkna med att inom ett par dygn få besked om en eller flera extra operationsdagar (inte sällan en lördag, med rejält lönepåslag). Även mottagningskapaciteten är flexibel: Man tillåter helt enkelt inte att köer byggs upp.

En annan trolig framgångsfaktor är att de maximala ledtiderna är lika för alla cancerformer. Om jag markerar "Cancer Pathway" på röntgenremissen, så vet personalen på röntgenavdelningen att undersökningen ska utföras inom en vecka. Samtidigt ger denna brist på differentiering ("one size fits all") negativa effekter för patientgrupper där behandlingsbeslutet inte är brådskande, som vid lokaliserad prostatacancer av lågrisk- och mellanrisktyp. Patienter med lokaliserad prostatacancer pressas ofta till att fatta beslut om sin behandling utan tillräcklig betänketid. Man kan också förundrat skaka på huvudet för att sjukhuset måste bedöma en åldrad, symtomfri man med ett lätt ökat PSA-värde inom 14 dagar, men om man tänker ett steg djupare är det rimligen bra för mannen att få en snabb bedömning och det kräver inte mer resurser att bedöma honom inom två veckor än efter två månader – så vad är egentligen problemet? Mer kritisk är jag till deras modell för MDK. Det låter bra att varje patient bedöms av

ett multidisciplinärt team, men den stora mängden patienter som diskuteras på konferenserna (60-80 under 2 timmar) gör att det oftast bara blir en grov sortering på gruppnivå, med lite hänsyn till individuella faktorer. Det finns inget utrymme för att diskutera behandlingsvalen vid recidiv och progress på MDK, trots att det då ofta är mer komplicerade behandlingsbeslut än inför den primära behandlingen.

En intressant fråga är om de mycket förkortade ledtiderna i England har lett till förbättrade behandlingsresultat. EU-ROCARE-5, som omfattar patienter diagnostiserade mellan år 2000 och 2007, placerar fortfarande Storbritannien i botten och Sverige i toppen (trots längre ledtider) när det gäller femårsöverlevnad för de flesta cancerformer. Detta nedslående resultat resulterade i en ny cancerplan i England, som offentliggjordes våren 2016. I denna läggs större tyngd på prevention (rökning, alkohol och kost), primärvård, centralisering av cancerkirurgi, modernare strålbehandlingsutrustning och patienternas livskvalitet.

Många menar att SVF är det bästa som har hänt svensk cancersjukvård någonsin. Jag tror att SVF och de ekonomiska resurser som har tillförts ger förutsättningar för betydande förbättringar av såväl kvalitet som av ledtider. Men om vi ska kunna uppnå dessa förbättringar krävs en förändrad ledningskultur inom sjukvården: Vi måste ha en mycket bättre följsamhet till nationellt beslutade mål på landstings- och förvaltningsnivå – där har vi mycket att lära av britterna!

OLA BRATT, CONSULTANT UROLOGICAL SURGEON
CAMBRIDGE UNIVERSITY HOSPITALS NHS FOUNDATION TRUST
OLA.BRATT@MED.LU.SE

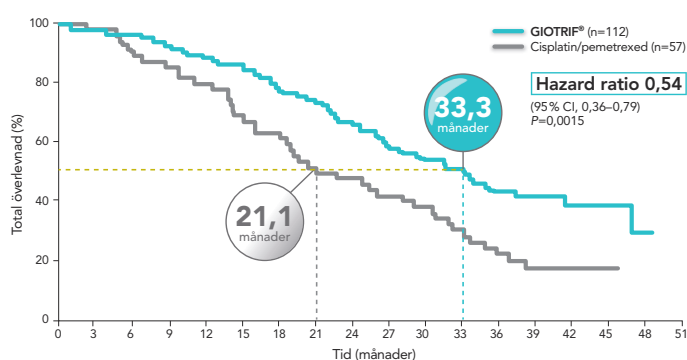


2:a generationens EGFR-TKI för 1:a linjens behandling

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



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



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

*Vanliga mutationer: deletion 19 och L858R.

Referenser:

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

GIOTRIF® (afatinib), proteinkinashämmare, selektiv, irreversibel blockerare av ErbB-familjen. Rx, F. **Indikation:** Monoterapi indicerat vid behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande mutation(er) av epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) och som tidigare inte behandlats med annan EGFR-TKI samt lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC av skivepiteltyp som progredierar under eller efter platinabaserad cytostatikabehandling. **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:** 31 mars 2016. För pris och ytterligare information se www.fass.se. Boehringer Ingelheim Sverige AB, 08-721 2100.

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



DET ÄR INTE MIN HOBBY DET ÄR MITT LIV

- 31% objektiv respons för Votrient, vilket är signifikant bättre än för sunitinib ($p=0,03$).¹
- Jämförbar effekt* med sunitinib gällande PFS, enligt oberoende granskning.¹
- >2 års total överlevnad – ingen visad skillnad mot sunitinib ($p=0,24$).²



* Non-inferior 1.05 (95% CI, 0.90 to 1.22)

Referenser: 1. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. N Eng J Med 2013; 369: 722-731. 2. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, et al. Overall survival in renal cell carcinoma patients with pazopanib versus sunitinib. N Eng J Med 2014; 370: 1769-1770.

Votrient (pazopanib), F, Rx, ATC-kod: L01XE11. **Beredningsform:** Tabletter á 200 mg eller 400 mg. Verksamma beståndsdelar: pazopanib. **Indikationer:** Votrient är avsett som första linjens behandling av avancerad njurcellscancer (RCC) för vuxna och till patienter som tidigare erhållit cytotokinbehandling för avancerad sjukdom. Votrient är avsett för behandling av vuxna patienter med specifika undergrupper av avancerat mjukdelssarkom (STS) som tidigare erhållit kemoterapi för metastaserande sjukdom eller för vilka sjukdomen har progredierat inom 12 månader efter (neo) adjuvant behandling. **Varningar och försiktighet:** Votrient är kontraindicerat vid överkänslighet mot den aktiva substansen (pazopanib) eller mot något hjälpämne som anges under "Innehåll" i produktresumén. Fall av leversvikt har rapporterats under behandling med pazopanib. Administrering av pazopanib till patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion ska göras med försiktighet och under noggrann övervakning. Patienter >60 år kan visa ökad risk för förhöjda ALAT värden. I kliniska studier med pazopanib har fall av hypertoni inträffat, inklusive nyligen diagnostiserade symtomatiska episoder av förhöjt blodtryck (hypertensiv kris). Även allvarliga fall av, bland annat, interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumoni, posteriot reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) /reversibelt posteriot leukoencefalopatisyndrom (RPLS), hjärt dysfunktion/hjärtsvikt, venösa tromboemboliska händelser, aterotrombotiska händelser, allvarliga blödningar, hypotyreo, proteinuri, samt pneumothorax har rapporterats. För ytterligare information beträffande: pris, dosering, varningar och försiktighet, biverkningar och hantering, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2015.12.17.