i sverige
Onkologi
den oberoende tidningen för svensk cancervård

Här känner sig
PATIENTERNA
som VIP-kunder

Fullmatat
fortbildningsprogram

Så påverkar
RÖKNING
BEHANDLINGEN

Senaste nytt från
ESMO och ASTRO

Allt fler nationella
VÅRDENHETER

nr 6-16

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 **mer än fördubblar PFS från 3,2 till 7,8 månader**.[1]

Referens: 1. (95% CI, 0,38-0,54) baserat på lokal PFS. 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 iakttas före och efter kirurgiskt ingrepp pga. försämrad sårläkning. Njurfunktionen bör kontrolleras, särskilt hos patienter med andra risk faktorer. För fullständig produktinformation och aktuellt pris se www.fass.se. Senaste översyn av Produktresumé 2016-05-26. 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

SE-1-201611

redaktörens rader

Referat – viktig spridning av ny kunskap

Årets sista utgåva av Onkologi i Sverige är här!

Det har varit en intensiv möteshöst, något som tydligt avspeglar sig i det här numret. Vi följer ambitionen att utöka antalet referat från viktiga vetenskapliga konferenser för att bidra till att sprida ny kunskap vidare inom professionen. Vi vet att det är uppskattad läsning då det är många som inte har möjlighet att delta på plats för att ta del av de många nya studier som presenteras. I årets sista utgåva hittar du omfattande och initierade rapporter från ASTRO, ESMO, Fortbildningsdagarna i hematologi och Karolinska Hematology Seminar.

Även det nya RCC-inslaget handlar om att vidaresprida prioriterad information. Det är RCC i samverkan som via Onkologi i Sverige får möjlighet att informera om viktiga nyheter och nya satsningar. Den här gången ligger fokus på nivåstrukturering – att både centralisera och decentralisera olika delar av patientens vårdkedja. Här finns också en faktabakgrund om beslutade och rekommenderade nationella vårdenheter och uppdrag. Se sidorna 54-57.

På sidan 58 presenteras en studie som uppmärksammats då resultaten talar för att rökning kan försämra effekten av vanlig behandling mot bröstcancer. Studien, som gjorts i samarbete mellan forskare, onkologer och kirurger vid Lunds universitet och Skånes universitetssjukhus, visar att rökare som fått behandling med aromatashämmare hade tre gånger högre risk att få tillbaka bröstcancern jämfört med icke-rökare som fått samma behandling. En annan slutsats är att ytterst få patienter slutade röka under behandlingen, något som är ett tydligt tecken på behovet av mer stöd och uppmuntran för rökavvänjning.

Vårt reportageteam har besökt Kliniska Forsknings- och Utvecklingsenheten vid Akademiska sjukhuset i Uppsala och berättar om ett väloljat processtöd som gör att goda forskningsidéer kan förverkligas. Sektionschefen Peter Asplunds vision är att alla cancerpatienter som så önskar ska kunna bli forskningspatienter. Följ med till välfungerande KFUE på sidorna 14-27.

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

Med hopp om lärorik 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

TS tidskrifter

Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 8600 exemplar

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.

Vargatef®
nintedanib

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 leverenzymer (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.

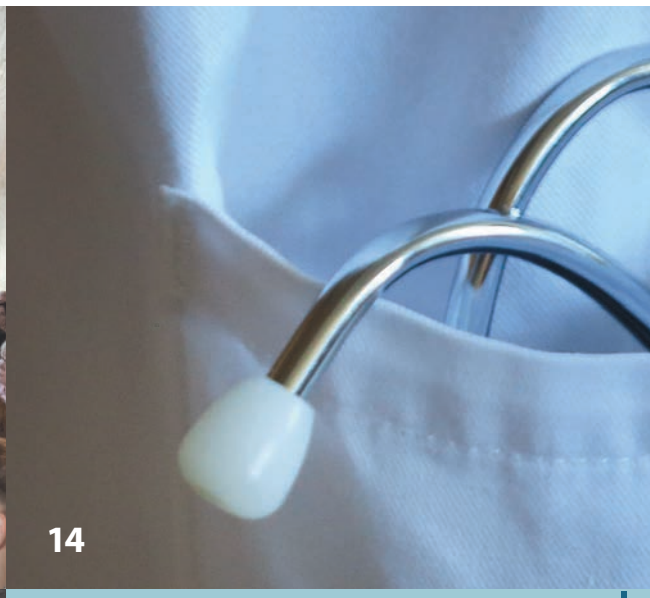
▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Boehringer Ingelheim

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

ONC-15-15

innehåll



Kliniken i fokus

Effektiv infrastruktur för kliniska studier 14
Helene Wallskär

Strålbehandling

Reflektioner från ASTRO om ekonomiska incitament i USA 28
Anders Widmark, Magnus Lagerlund, Lars Beckman

Hematologi

Fint fortbildningsprogram i Uppsala 32
Emma Lennmyr

Onkologi

Rekordstort deltagande på ESMO 42
Åke Berglund, Greger Nilsson, Gustav Ullenhag, Simon Ekman

RCC i samverkan

Sveriges cancerpatienter får allt fler nationella vårdenheter 54
Gunilla Gunnarsson, Stefan Rydén

Bröstcancer

Rökning koppas till ökad risk för återfall hos endokrint behandlade bröstcancerpatienter 58
Mia Persson, Christian Ingvar, Helena Jernström

Hematologi

Karolinska Hematology Seminar – gedigen uppdatering av state of the art 66
Kristina Höglund

Utbildning

Lymfatiska maligniteter – nya behandlingsmetoder och molekylär patologi 81

GI - Ronden uppdaterad terapiutbildning 82

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

Referenser: 1. Hurwitz et al., NEJM, 2004. **2.** Giantonio et al., JCO, 2007. **3.** Bennouna et al., Lancet Oncol., 2013.

Avastin® (bevacizumab), koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml. Monoklonal antikropp L01XC07, Rx, EF (Senaste produktresumé uppdaterad 2016-09-15) **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 platinumkänslig 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 topotekan till patienter som inte kan få platinumbaserad behandling. **Kontraindikationer:** Graviditet. **Varningar och försiktighet:** GI-perforation, fistlar, sårläkning, 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

AVASTIN® bevacizumab

SE/AVAC/1016/0009

Ny satsning på framtidens biologiska läkemedel

Vinnova och Vetenskapsrådet satsar nu på forskningsprojekt som ska bidra till att göra Sverige världsledande inom utveckling och produktion av biologiska läkemedel.

Det är 45 miljoner kronor som går till forskningsprojekt som kan leda till ny behandling av bland annat smärta, cancer och ryggmärgsskador.

Projekten är de första inom ett forskningsprogram för framtidens biologiska läkemedel som Vinnova och Vetenskapsrådet startat på uppdrag av regeringen och som är en del i regeringens strategiska samverkansprogram inom life science.

Forskningsprogrammet sträcker sig över åtta år och har en statlig finansiering på totalt 320 miljoner kronor.

Vinnova har efter samråd med Vetenskapsrådet nu beslutat att ge bidrag till 11 projekt, där varje projekt får finansiering med upp till fem miljoner kronor. I projekten samarbetar universitetsforskare med industrin och/eller med sjukvården.

Källa: Vinnova

20 miljoner från EU till cancerforskning

Tillsammans med fem partners inleder nu professor Anette Gjörloff Wingren ett nytt EU-finansierat forskningsprojekt på cancerområdet. Det är en fortsättning av hennes tidigare forskning och fokus är att utveckla metoder att hitta och studera aggressiva cancerceller. På sikt hoppas forskarna bidra till effektivare cancerbehandling.

Aggressiva metastaserande cancerceller har en tydlig och relativt unik sockerstruktur på cellytan.

– Genom att använda nanopartiklar, som binder till socker, kommer vi att detektera cancercellerna och studera dem. Vi hoppas kunna visa att ju aggressivare cancercellen är, desto mer socker har den på sin yta, säger Anette Gjörloff Wingren, professor vid Malmö högskola och verksam inom forskningscentrumet Biofilms – Research Center for Biointerfaces. Forskningen är ett samarbete mellan Malmö högskola, Umeå universitet, Köpenhamns universitet, Åbo universitet, den tyska provningsanstalten BAM samt företaget Phase Holographic Imaging i Lund.

Idag har man stora svårigheter att hitta de cancerceller som metastaserar. Det innebär att behandling inte kan ges i tid när det gäller de mest aggressiva och dödliga formerna av cancer. I sin tidigare forskning har Anette Gjörloff Wingren och hennes kollegor tagit fram ett konstgjort lektin i form av nanopartiklar som gjort det möjligt att hitta de aggressiva cancercellerna då lektinet binder till sockerstrukturen på cellytan.

– Vi kommer nu att modifiera och förbättra partiklarna och sedan studera hur de binder till cellytan, säger hon. Vi tror att dessa partiklar kommer att vara mycket bättre än de antikroppar som finns tillgängliga idag.

Källa: Malmö Högskola

Ursprungscell hos barnhjärntumörer påverkar känslighet för behandling

Barn som får den allvarliga hjärntumörformen malignt gliom har ofta mycket dålig prognos. Kunskapen om hur malignt gliom uppstår och utvecklas hos barn är fortfarande begränsad. Nya resultat från Uppsala universitet visar att hos möss påverkas sjukdomsförloppet och tumörcellerna av både ålder och i vilken sorts hjärncell som tumören uppstått. Ursprunget visade sig också ha stor betydelse för hur känsliga tumörcellerna är mot cancerläkemedel.

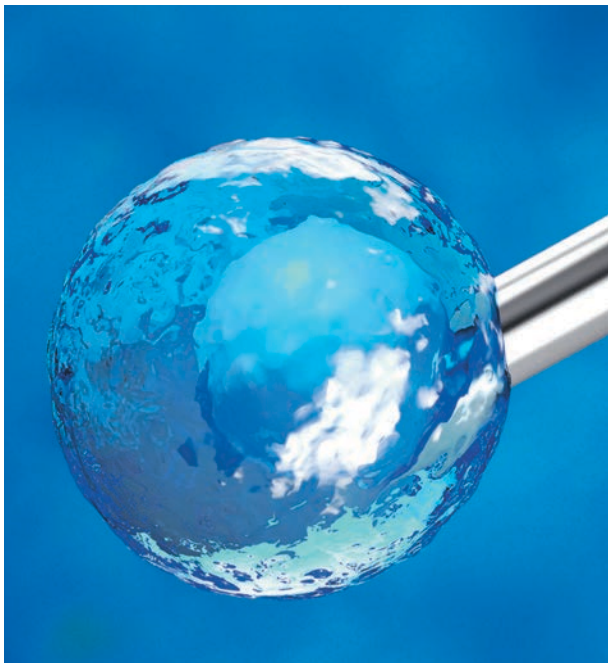
Hjärnan består av i huvudsak två sorters celler; nervceller och stödjeceller, så kallade gliaceller. Tumörer i hjärnan som liknar gliaceller kallas gliom och hos vuxna är gliom den vanligaste av formen av primär hjärntumör. Hos barn är malignt gliom relativt ovanligt men för dem som drabbas är prognosen, precis som hos vuxna, mycket dålig, och av de cancerformer som drabbar barn är malignt gliom en av de mest dödliga.

Gliom hos barn är inte lika väl studerat som hos vuxna och för att förbättra möjligheterna att hitta effektivare läkemedel behövs mer kunskap och relevanta sjukdomsmodeller. De flesta studier i fältet är dessutom fokuserade på sjukdomens genetik och det saknas kunskap om i vilken celltyp tumören uppstår och hur ursprungscellen påverkar tumörens egenskaper. I den aktuella studien har forskarna studerat just detta med hjälp av musmodeller och funnit att gliom som uppkommit från olika ursprungsceller beter sig på olika sätt.

Forskarna har inducerat gliomtumörer så att de utvecklades dels från outvecklade stamceller, som kan ge upphov till både nervceller och gliaceller, dels från så kallade OP-celler (OP = ***oligodendrocyte precursor***) som har kommit längre i sin utveckling och som bara ger upphov till gliaceller.

– Det visade sig att det uppstod både fler och aggressivare tumörer när de utvecklats från stamcellerna jämfört med de som uppkom från OP-celler. Ett mycket intressant fynd var att tumörceller som uppkommit från de mer outvecklade stamcellerna var känsligare mot en rad cancerläkemedel, säger Lene Uhrbom, som har lett studien vid institutionen för immunologi, genetik och patologi.

Källa: Uppsala universitet



IBRANCE®
palbociklib

Ny behandling vid avancerad HR+/HER2- bröstcancer i kombination med aromatashämmare eller fulvestrant.[1]

IBRANCE är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv (HR+), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer;
- i kombination med en aromatashämmare.
- i kombination med fulvestrant till kvinnor som tidigare erhållit endokrin behandling.

Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist).

Ibrance® (palbociklib), L01XE33, hård kapsel, 75 mg, 100 mg, 125 mg, Rx, EF. **Indikation:** IBRANCE är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv (HR +), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2 -) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i i kombination med en aromatashämmare samt i kombination med fulvestrant till kvinnor som tidigare erhållit endokrin behandling. Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot palbociklib eller mot något hjälpämne. Användning av preparat som innehåller johannesört. **Varningar och försiktighet:** För ingående beskrivning av varningar och försiktighet se www.fass.se. För dosering, uppgift om förpackningar och priser samt mer information se www.fass.se. **Datum för översyn av produktresumén 2016-11**

1. IBRANCE SmPC.

PP-ONC-SWE-0092, Nov-2016

Pfizer 191 90 Sollentuna
Tel 08-550 520 00 www.pfizer.se

Pfizer

Forskare delar på rekordutdelning

Cancerfondens forskningsnämnd har beslutat vilka forskningsprojekt som får anslag. Det blir en rekordutdelning på 396 miljoner kronor som fördelas på 480 forskningsprojekt. Cancerfonden fortsätter att vara en viktig finansiär av svensk cancerforskning.

– Utdelningen på 396 miljoner kronor är ett rekordstort anslag till svensk cancerforskning, något som alla givare ska vara mycket stolta över. Tack vare generösa gåvor från privatpersoner och företag kan vi finansiera hela 480 forskningsprojekt. Det innebär att fler forskare får möjligheten att hitta nya metoder för att förebygga, upptäcka och behandla cancer, säger Klas Kärre, ordförande i Cancerfondens forskningsnämnd.

Den återkommande anslagsutdelningen i november är Cancerfondens största och årets fem toppanslag, som ligger på 2 000 000 kronor per år i tre år, tilldelas följande forskare:

FOTO: MIKAEL WALLERSTEDT

Lena Claesson-Welsh, Uppsala universitet, som forskar om tumörers blodkärl med målsättningen att kunna minska spridningen av tumörer via blod- och lymfkärl.

Jonas Bergh, Karolinska Institutet, som forskar om bröstcancer med syftet att utveckla verktyg för bedömning av prognos samt individuell, skräddarsydd behandling.

FOTO: JAN TORBJÖRNSSON

FOTO: STEFAN ZIMMERMAN

Eva Hellström-Lindberg, Karolinska Institutet, som forskar om myelodysplastiskt syndrom, en sjukdom i blodet, med målsättningen att kunna behandla sjukdomen innan den utvecklas till leukemi.

Bengt Glimelius, Uppsala universitet, som studerar patienter med cancer i tjocktarm och ändtarm, syftet är att kunna förbättra behandling och diagnostik.

FOTO: BOSSE JOHANSSON

FOTO: ULF SIRBORN

Pär Nordlund, Karolinska Institutet, som driver ett grundvetenskapligt projekt med nya tekniker för utveckling av en ny generation av läkemedel mot cancer.

Mer om Cancerfondens anslagsprocess och alla beviljade anslag 2016: Cancerfonden.se

Källa: Cancerfonden

Nya data för IBRANCE (palbociklib)

Fas 3-studien PALOMA-2 som publiceras i New England Journal of Medicine visar den kliniska nyttan med IBRANCE (palbociklib) som första linjens behandling av HR+/HER2- spridd bröstcancer.

De detaljerade resultaten från fas 3-studien PALOMA-2 har publicerats i New England Journal of Medicine. Dessa data, som presenterades vid American Society of Clinical Oncology (ASCOs) årliga möte i juni, visar ytterligare på fördelarna med IBRANCE (palbociklib) som initial behandling av postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv, human epidermal tillväxtfaktor 2-negative (HR+/HER2-) spridd bröstcancer. PALOMA-2 studien visade att kombinationen av IBRANCE och letrozol förlängde progressionsfri överlevnad (progression-free survival, PFS), eller tiden innan tumörtillväxt, med mer än tio månader jämfört med letrozol plus placebo. Studien visade också att medianvärdet för PFS för kombinationen IBRANCE och letrozol översteg 2 år. Det betyder att Ibrance + letrozol är den första och enda behandlingen som har visat detta i en randomiserad fas 3-studie hos denna grupp av kvinnor.

– Ett medianvärde för PFS på över 2 år som observeras i denna studie är något vi aldrig tidigare sett i denna patientpopulation, säger Thomas Wahlgren, onkolog och medicinsk rådgivare på Pfizer. Resultaten från PALOMA-2 bygger vidare på data från fas 2-studien PALOMA-1 och ger ytterligare bevis för att kombinationen av IBRANCE och letrozol innebär ett betydelsefullt framsteg för dessa kvinnor.

Källa: Pfizer

Studie med strömbehandling utökas vid bukspottkörtelcancer

Tumörer i eller runt bukspottkörteln är ofta omöjliga att operera. Som första sjukhus i norra Europa införde Akademiska hösten 2011 en ny behandling med elektriska strömstötar, IRE. Hittills har ett sextiotal patienter fått strömbehandling inom ramen för kliniska studier. Inom kort utvidgas en studie med patienter som redan genomgått behandling med cytostatika.

– Vår bedömning efter sex år är att IRE-behandling förefaller göra nytta och förlänga livet för många patienter med bukspottkörtelcancer. Patienterna återkommer på regelbundna kontroller med ultraljud och datortomografi vilket ger oss möjlighet att utvärdera om tumören har kommit tillbaka och vilka symtom patienten har. Flera patienter har fått symtomlindring och till exempel kunnat dra ned eller sluta med starka värktabletter och därmed fått ökad livskvalitet, säger Britt-Marie Karlson, överläkare i kirurgi på Akademiska sjukhuset.

I den senaste studien, som startade hösten 2013 och som nu avslutas, sattes IRE-behandlingen in tidigare med målet att minska risken för spridning och återfall. Viktiga kriterier var att tumören inte hade spridits till levern, det vanligaste skälet till att en patient inte kan genomgå kirurgisk operation. Samtliga patienter som ingick i studien fick cytostatika efter IRE-behandlingen. Britt-Marie Karlsson konstaterar dock att utfallet inte riktigt blev så gynnsamt som man hoppats. Resultatet ska nu sammanställas och utvärderas för en framtida publikation.

– Vi går nu vidare med IRE som komplement efter två till tre månaders behandling med cytostatika inom ramen för en ny studie. Målgruppen är patienter med lokalt avancerad cancer utan tecken på spridd sjukdom. Vi har nyligen fått godkänt från etiknämnden och räknar med att inkludera 25 patienter, säger hon.

Källa: Akademiska sjukhuset

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 avancerat (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 iplimumab:* 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 administrerad 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)

Fyraårig kompetenssatsning på cancersjuksköterskor

I likhet med andra delar av sjukvården har cancerområdet sedan länge haft brist på specialistsjuksköterskor. Nu tar Akademiska sjukhuset ett nytt grepp för att attrahera, utveckla och behålla kompetenta sjuksköterskor. Från och med våren 2017 görs en riktad fyraårig rekryterings- och fortbildningssatsning som både ska göra arbetet attraktivare och trygga bemanningen.

– Det handlar både om att attrahera nya sjuksköterskor till Akademiska och behålla och utveckla vår kompetenta personal genom ökade satsningar på fortbildning, klinisk handledning och/eller mentorskap. Initialt rekryteras åtta nya sjuksköterskor till utvecklingstjänster där man får möjlighet att varva teori och praktik under handledning i 3-4 år, säger Peter Asplund, sektionschef inom blod- och tumörsjukdomar och ansvarig för kompetensutvecklingsprogrammet.

Upplägget liknar randutbildningen för blivande specialistläkare. Man har också inspirerats av det uppskattade kliniska utvecklingsåret för nyexaminerade sjuksköterskor, KUÅ, som landstinget införde som pilotprojekt hösten 2015 och som nu permanentats. En viktig skillnad och tillägg är en modul med fokus på cancer och multidisciplinärt teamsamarbete.

Förutom åtta nya utvecklingstjänster för nyrekryterade sjuksköterskor görs en fortbildningssatsning på 4-8 redan anställda. Här är tanken att personal ska få större möjlighet att växa och utvecklas vidare i sin roll genom att själva delta i fortbildningsprogrammet och/eller träda in som handledare av nyrekryterade och juniora sjuksköterskor.

I planen ingår även en satsning på seniora, erfarna sjuksköterskor.

– Vi har för avsikt att profilera roller som akademisk sjuksköterska och sjuksköterska med särskild delegation, så kallad nurse practitioner. Båda är avancerade tjänster där tydligare utrymme ges både för egen och verksamhetens kliniska forskning och för sjuksköterskans egna, självständiga bidrag till bedömning, vård och behandling av våra cancerpatienter, säger Peter Asplund.

Källa: Akademiska sjukhuset

XALKORI (crizotinib) går från villkorat till normalt godkännande inom EU

EU-kommissionen beviljar nu XALKORI (crizotinib) normalt godkännande inom EU. XALKORI beviljades villkorat marknadstillstånd inom EU för behandling av vuxna med tidigare behandlad anaplastiskt lymfomakinas (ALK)-positiv avancerad icke-småcellig lungcancer (non-small cell lung cancer, NSCLC) i oktober 2012 och en utvidgning av indikationen till första linjens behandling (icke tidigare behandlad) i november 2015. XALKORI är för närvarande godkänt för behandling av vuxna med avancerad ALK-positiv och ROS1-positiv NSCLC.

EU-kommissionens beslut att nu ge Xalkori normalt godkännande inom EU grundas på slutliga data för total överlevnad (overall survival, OS) från den pivotala fas 3-studien PROFILE 1007 som jämfört XALKORI med standardkemoterapi i tidigare behandlade patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC. Resultaten från PROFILE 1007 har tidigare visat att XALKORI signifikant förbättrade progressionsfri överlevnad (progression-free survival, PFS) och objektiv tumörrespons (objective response rate, ORR) jämfört med singelkemoterapi i tidigare behandlade patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC.1 OS var ett sekundärt effektmått i denna studie.

Baserat på resultaten från analysen av total överlevnad som presenterades vid årets ASCO-kongress var medianvärdena för OS likartade mellan XALKORI och kemoterapi och uppnådde inte statistisk signifikant skillnad (HR: 0,854 [95% KI: 0,661; 1,104], P=0,1145). Medianen för OS för XALKORI var 21,7 månader [95% KI: 18,9; 30,5] och för kemoterapi 21,9 månader [95% KI: 16,8; 26,0]). Analysen av total överlevnad tog inte hänsyn till den höga graden av crossover; 154 (88,5%) patienter i kemoterapigruppen gick över till behandling med XALKORI som uppföljande systemterapi. Analyser justerade för crossover visade på statistiskt signifikanta förbättringar i OS för patienter behandlade med XALKORI jämfört med kemoterapi med HR-värden från 0,35 till 0,40, vilket indikerar att den primära OS-analysen påverkades av en hög grad av crossover.

Källa: Pfizer

Etiska bedömningar i gränslandet mellan hälso- och sjukvård och forskning

I denna rapport analyserar Statens medicinsk-etiska råd etiska frågor rörande så kallad klinisk innovation i gränslandet mellan hälso- och sjukvård och forskning.

En metod som används utan att dess effekter och risker utvärderats i kliniska prövningar och utan att det finns beprövad erfarenhet betecknas i denna rapport som innovativ. En innovativ metod kan undersökas i ett kliniskt forskningsprojekt – för detta finns ett tydligt regelverk. Men det förekommer också att innovativa metoder används utanför ett forskningsprojekt. Det kan handla om ett tidigt led i ett kliniskt utvecklingsarbete, men också om att en etablerad metod används vid en annan sjukdom än den utprövats för. I denna rapport diskuteras de etiska värdekonflikter som kan uppstå när innovativa metoder används i hälso- och sjukvården. Rådet tar också upp gränsdragningsproblem och redovisar ett antal villkor som bör vara uppfyllda för att en innovativ metod ska kunna tillämpas i hälso- och sjukvården.

Källa: Statens medicinsk-etiska råd

WE ASPIRE TO CURE CANCER

Genom forskning, innovation och en önskan att förbättra livet för patienter fortsätter vi vårt engagemang, med målet att ta fram nya cancerläkemedel för patienter över hela världen.

Takeda
ONCOLOGY

Takeda Pharma AB, Box 3131, 169 03 Solna. Tel: 08-731 28 00. www.takeda.se

SE/TAK/1016/0013

Effektiv infrastruktur för kliniska studier

Väloljat processtöd gör att goda forskningsidéer kan förverkligas

Möjliggörare, rälsläggare, spindlar i nätet, inspiratörer, vägledare – eller helt enkelt experter på klinisk prövning. Medarbetarna vid Kliniska Forsknings- och Utvecklingsenheten på Akademiska sjukhuset i Uppsala har många sätt att beskriva sitt arbete och sina roller.

– Vi erbjuder en effektiv infrastruktur för kliniska studier, sammanfattar sektionschef Peter Asplund.

Kliniska Forsknings- och Utvecklingsenheten, KFUE, huserar högst upp i den fyrkantiga femvåningsbyggnad som är centrum för onkologin vid Akademiska sjukhuset. Placeringen vägg i vägg med behandlingsenheter, mottagningar och vårdavdelningar går i linje med KFUE:s ambition att den kliniska forskningen ska vara en naturlig och självklar del av cancervården vid Akademiska.

– Vi vill väva in så mycket som möjligt av den kliniska cancerforskningen i rutinsjukvården. En vision är att alla cancerpatienter som önskar det, blir forskningspatienter, säger Peter Asplund.

"Vi ska stimulera och attrahera både akademisk och industrisponsrad forskning och erbjuda dem en effektiv infrastruktur", säger sektionschef Peter Asplund.

Forskningssjuksköterskorna vid KFUE samarbetar nära med de kliniska forskarna och snabba, informella möten löser många frågor som dyker upp.

KFUE har vuxit betydligt sedan starten år 2000 och är idag en av Sveriges större forskningsenheter. KFUE hjälper till med både industrifinansierad och akademisk klinisk forskning inom området Blod- och tumörsjukdomar, som omfattar onkologi, hematologi och onkologisk endokrinologi. För närvarande pågår drygt 140 patientstudier – vilket är omkring hälften av alla patientstudier på Akademiska – som berör cancer och drivs med medverkan av KFUE. I dessa studier följs för närvarande omkring 950 patienter. I dagsläget sker omkring 60 procent av studierna i samverkan med läkemedelsföretag och cirka 40 procent är akademiskt initierad forskning.

– Den industrifinansierade och den akademiska forskningen är båda viktiga och kan samexistera på ett bra sätt, säger Peter Asplund.

– Industrifinansierade studier är ofta läkemedelsprövningar, som bidrar till att vården och patienten tidigare får tillgång till nya behandlingar. Vården får också erfarenhet av nya behandlingar på ett tidigare stadium tack vare sådana studier.

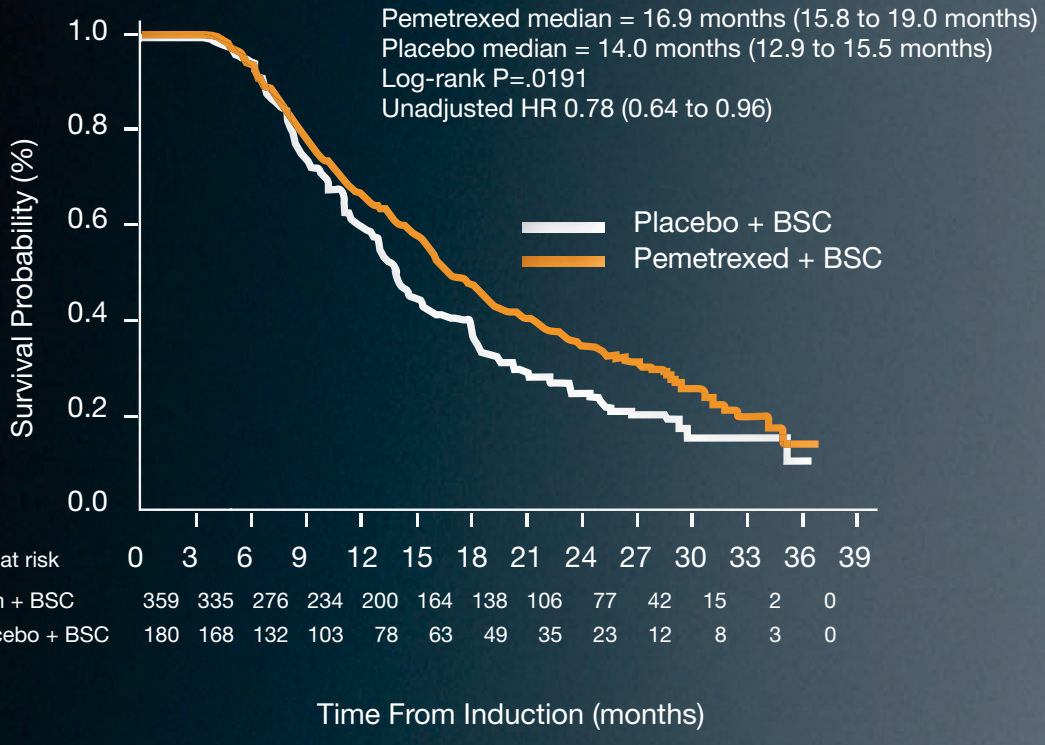
”Vi kan hjälpa till hela vägen från mogen, dokumenterad idé fram till genomförande och rapportering.”

– Den akademiska forskningen kan belysa andra typer av frågor, som också är viktiga för att utveckla vården. Dessutom är det angeläget att universitetssjukhusets forskande medarbetare har möjlighet att med bra operativt stöd meritera sig vetenskapligt.

Antalet medarbetare vid KFUE har vuxit i och med att man nu samlat de kliniska forskningsresurserna för hematologin, onkologin och onkologisk endokrinologi i en egen sektion. Sektionen har omkring 25 medarbetare. Verksamheten kan delas in i två delar, som sköts av projektstödskontoret respektive klinikgruppen. Projektstödskontoret erbjuder olika typer av service, framför allt för akademiska forskare bland läkare och andra personalkategorier vid sjukhuset. Och klinikgruppen består av forskningssjuksköterskor som jobbar med praktiskt genomförande av både industrisponsrade och akademiska patientstudier.

ALIMTA®
pemetrexed

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 kemoterapinaiva patienter med icke-resektabelt, malignt pleuramesoteliom.
Icke-småcellig lungcancer. ALIMTA används i kombination med cisplatin som initial behandling av kemoterapinaiva 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.

SEALM00222a / HEP Bording 3108-2016

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

Lilly

Sjuksköterskan Linda Yngvesdotter får allt fler kollegor på Kliniska Forsknings- och Utvecklingsenheten, som expanderar och nu har omkring 25 medarbetare.

Peter Asplund berättar om projektstödskontorets verksamhet, där han själv är teamledare:

– Syftet med projektstödskontorets verksamhet är att ge processtöd som bidrar till att akademiska forskare får möjlighet att förverkliga goda forskningsidéer. Vi kan hjälpa till hela vägen från mogen, dokumenterad idé fram till genomförande och rapportering.

Projektstödskontorets fasta stab består för närvarande av en forskningssjuksköterska samt biomedicinare och apotekare med lång erfarenhet av kliniska prövningar. De knyter till sig ytterligare expertis efter behov. Av projektstödskontoret kan sjukhusets akademiska cancerforskare få hjälp med allt ifrån studiens upplägg till avslut och rapportering. Exempel på processtöd som erbjuds är hjälp att välja metoder, skriva forskningsplaner, göra budget, formulera avtal, kvalitetssäkra, ta fram patientinformation, söka olika tillstånd och skriva anslagsansökningar.

”I dag blir studierna allt mer komplexa och inriktade på undergrupper av patienter, vilket ofta ger färre patienter per studie.”

– Prövaren står för den medicinska kompetensen och forskningsidén, vi tillför processkunnande och kompetens när det gäller klinisk forskning, säger Peter Asplund.

– Att erbjuda ett effektivt sådant stöd är en pusselbit när det gäller att stimulera den akademiska kliniska forskningen och ge forskningsintresserade läkare möjlighet att genomföra studier parallellt med övrigt arbete. Och här stärker vi nu vårt team genom att rekrytera ytterligare medarbetare.

KFUE får ett 10-tal förfrågningar per månad från främst läkare som vill starta en ny patientstudie. Innan projektstödskontoret tar en studie under sina vingar granskas forskningsidén i två steg. Efter en första bedömning tas projektförslaget upp av KFUE-rådet som sammanträder en gång i månaden. Rådet tar ställning till bland annat projektets vetenskapliga värde, patientnyttan och möjligheterna till finansiering. Vid behov sker en prioritering mellan förfrågningarna.

– Vi säger nej till relativt få projekt. Men ibland kan ansökningarna behöva ytterligare bearbetning. Det händer också att vi för projekt vidare ut till någon annan enhet, förklarar Peter Asplund.

FORSKNINGSPLAN BLIR VERKLIGHET

Den andra delen av KFUE:s verksamhet – klinikgruppen – leds av forsknings-

XTA 166270-SE 11.2016

Ny långtidsdata bekräftar att Xtandi® (enzalutamid) förlänger tiden till sjukdomsprogression och signifikant minskar risken för död jämfört med placebo hos patienter med mCRPC. Data bekräftar även tolerabiliteten, då inga nya biverkningar eller andra säkerhetssignaler påvisats.[1,2]

Xtandi®
enzalutamid
A targeted approach in mCRPC[2]

Referenser: 1. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. Eur Urol. 2016 Jul 28. [Epub ahead of print]. http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.07.032. **2.** Xtandi® SPC 04.2016.

▼ **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 asymptomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat. Gäller även för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Kontraindikationer:** överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne. Kvinnor som är eller kan bli gravida. **Varningar och försiktighet:** *risk för krampanfall:* försiktighet bör iakttas 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 förskrivare 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

SJUKSKÖTERSKA
Maria
Larsson

”Eftersom vi ofta arbetar med svårt sjuka patienter måste man vara beredd på att det händer oväntade saker, exempelvis att någon av patienterna i studien blir akut inlagd. Då gäller det att snabbt kunna prioritera om och ändra sin planering.”

”Det här är det roligaste jobbet jag har haft. Kombinationen av patientkontakt och forskningsadministration är otroligt stimulerande”, säger forskningssjuksköterskan Camilla Taavo, som arbetat här sedan 2008.

sjuksköterskan och avdelningschefen Maria Larsson. Hon har arbetat vid KFUE i 15 år och sett både enheten och den kliniska forskningen utvecklas i snabb takt.

– I dag blir studierna allt mer komplexa och inriktade på undergrupper av patienter, vilket ofta ger färre patienter per studie. Samtidigt samarbetar vi med allt fler externa underleverantörer i projekten, till exempel för laboratorieanalyser och bildgranskning, berättar Maria Larsson.

– Utvecklingen gör vårt jobb både roligare och mer utmanande. Det ligger ofta mycket arbete bakom att få ihop logistiken i en studie med många externa parter och där man arbetar med ett flertal olika IT-system.

Maria är arbetsledare för klinikgruppens snart 18 forskningssjuksköterskor, som alla arbetar med praktiskt genomförande av ett antal kliniska studier. Det är ett självständigt spindel-i-nätet-jobb med mycket patientkontakt, med studieprotokollet som karta och i tät samverkan med ansvarig prövare och sponsor, som antingen finns på sjukhuset eller inom industrin. Forskningssjuksköterskorna arbetar i vita landstingskläder och tillbringar mycket tid på mottagningar och avdelningar ute på sjukhuset. Genom att informera rutinsjukvården om pågående studier och delta i relevanta ronder, spelar forskningssjuksköterskorna en viktig roll av rekrytering av patienter till studierna. De rycker ofta ut och medverkar vid patientbesök när en läkare hör av sig om en patient som skulle kunna passa i en viss studie och är intresserad av att delta.

Under studiens gång sköter forskningssjuksköterskan de studiespecifika arbetsmomenten och är patientens kontaktsjuksköterska i dessa frågor. Forskningssjuksköterskan bokar in läkarbesök och undersökningar, hanterar blod- och vävnadsprover och håller kontakt med alla inblandade.

Forskningssjuksköterskan Camilla Taavo tycker att blandningen av patientkontakter och självständigt administrativt arbete gör detta jobb till det roligaste hon haft:

Maria Larsson har arbetat på enheten i 15 år och följt den kliniska forskningens snabba utveckling. ”En rolig och väldigt intressant resa!”, säger hon.

Forskningssjuksköterskan Åsa Johansson
med patienten Rune Lideen.

Vectibix®
panitumumab

TARGETED
PERSONALISED
MEDICINE.

BEHANDLING AV VUXNA PATIENTER MED mCRC*

med tumör av vildtyp RAS i kombination med kemoterapi eller som monoterapi

Vectibix® (panitumumab) R_x EF (koncentrat till infusionsvätska, lösning 20 mg/ml, injektionsflaska).

Indikation: Vectibix® är indicerat som behandling av vuxna patienter med metastaserande kolorektalcancer (mCRC) med vildtyp RAS:

- i första linjens behandling i kombination med FOLFOX eller FOLFIRI
- i andra linjens behandling i kombination med FOLFIRI för patienter som har fått fluoropyrimidinbaserad kemoterapi (exklusive irinotekan) som första linjens behandling
- som monoterapi efter behandlingssvikt med kemoterapiregimer innehållande fluoropyrimidin, oxaliplatin och irinotekan

Kontraindikation: Kombinationen av Vectibix® och kemoterapi som innehåller oxaliplatin är kontraindicerat för patienter med mCRC med mutant RAS eller för vilka RAS-status inte är känt. Patienter med interstitiell pneumonit eller lungfibros.

Datum för översyn av produktresumén: 03/2015. För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se www.fass.se, ATC-kod L01XC08.

*metastaserande kolorektalcancer

NBP-954021 6-125257

Gustav III:s Boulevard 54, 169 27 Solna, 08-695 11 00, www.amgen.se

BIOTECHNOLOGY BY AMGEN®

– Eftersom vi ofta arbetar med svårt sjuka patienter måste man vara beredd på att det händer oväntade saker, exempelvis att någon av patienterna i studien blir akut inlagd. Då gäller det att snabbt kunna prioritera om och ändra sin planering, säger hon.

De flesta patienter är positiva till att delta i en klinisk studie om de får möjlighet. Forskningspatienterna blir mer undersökta än andra patienter och har en extra vårdkontakt – forskningssjuksköterskan – som de kan vända sig till.

– Våra patienter brukar säga att de känner sig som VIP-kunder, säger Camilla Taavo.

VIKTIGT ATT NÅ UT

Genom information till, och dialog med, rutinsjukvården knyter KFUE:s företrädare ett nät som ska fånga upp så många möjliga forskningspatienter som möjligt. KFUE arbetar hela tiden för att göra nätet både större och mer finmaskigt. En viktig målsättning är att skapa kontakter och bygga samarbete med inte bara vården på det egna sjukhuset utan även med kollegor runt om i landstinget och i hela regionen, som består av sju landsting. En patient som bor i Ludvika ska ha samma chans att bli erbjuden att delta i en studie som en uppsalabo.

– Vi försöker få ut information i hela regionen om KFUE och de studier som pågår, förklarar docent Magnus Lindskog.

Han är onkolog, lungcancerspecialist och forskande läkare. Just nu håller han bland annat i Akademiska sjukhusets del av en multicenterstudie om en ny behandlingsstrategi vid metastaserad lungcancer.

– Vi kan fortfarande bli bättre på att nå ut i regionen, men det går åt rätt håll. Många kollegor på mindre sjukhus

"En sådan här enhet kan bidra till att läkare vid universitetssjukhuset får möjlighet att forska. Men det måste också finnas lite 'luft i systemet' för att det ska vara möjligt, det behövs en viss överanställning av läkare", säger Magnus Lindskog.

När multipelt myelom recidiverar

SVARA

med styrkan av Kyprolis®(carfilzomib)

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

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), ≥ 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), ≥ 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 toxicitet[2]

AMGEN®

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

Kyprolis® (carfilzomib)

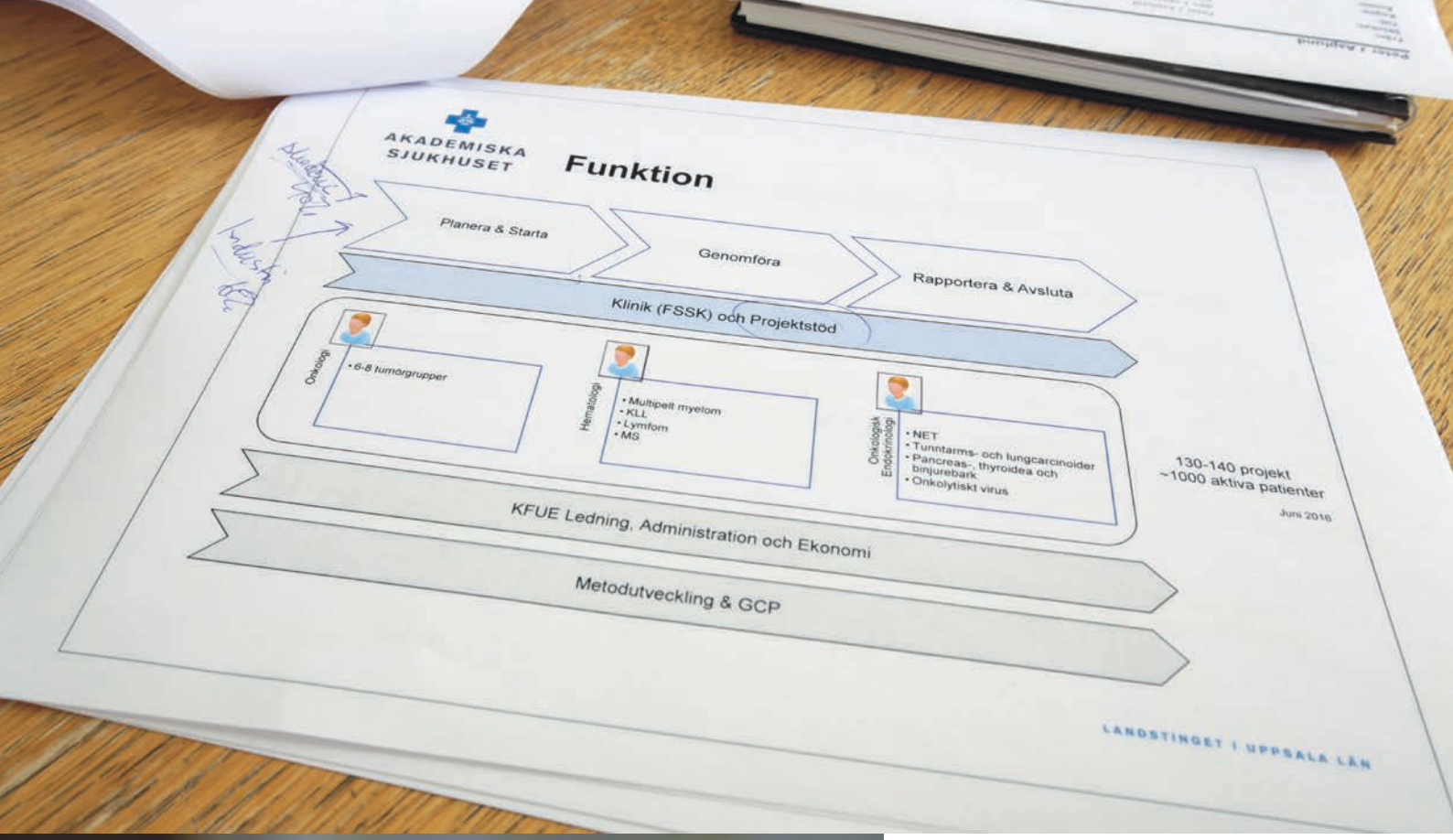
Kyprolis® (carfilzomib) Rx, EF, ATC: L01XX45.10 mg, 30 mg, 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning. Indikation: Kyprolis® i kombination med ***antingen*** lenalidomid och dexametason eller ***enbart*** dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har 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



hör av sig och är glada över att deras patienter kan få möjlighet att vara med i studier, säger han.

Även Henrik Lindman, överläkare i onkologi och medicinskt ansvarig vid KFUE, talar mycket om vikten av utåtriktat informations- och kommunikationsarbete. Han framhåller att timmar som läggs på att marknadsföra KFUE och den kliniska forskningen är väl använd arbetstid:

– Stora volymer klinisk forskning har flera fördelar. Patienterna får tillgång till nya behandlingar och noggrann uppföljning både fysiskt och psykiskt samtidigt som sjukhuset kan ligga i framkant och utveckla arbetssätt och metoder.

TEXT: **HELENE WALLSKÄR**
FOTO: **SÖREN ANDERSSON**

"En viktig del av jobbet är att göra reklam för KFUE på sjukhuset och i regionen", säger Henrik Lindman.

KLINISKA FORSKNINGS- OCH UTVECKLINGSENHETEN, BLOD- OCH TUMÖRSJUKDOMAR, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA

SEKTIONSCHEF: Peter Asplund
MEDICINSKT ANSVARIG: Henrik Lindman
ANTAL MEDARBETARE: Omkring 25
BILDADES: År 2000
Verksamhet: Processtöd till och praktiskt genomförande av kliniska studier. Medverkar för närvarande (hösten 2016) i drygt 140 studier. 60 % är industrisponsrade och 40 % akademiska.

Reflektioner från ASTRO om ekonomiska incitament i USA:

Ljum respons för vetenskapligt stöd för

ASTRO 58, American Society for Radiation Oncology, samlade i år över 12 000 deltagare i Boston. Mötet anordnades i slutet av september, mitt under den intensiva amerikanska presidentvalskampanjen. Med ett späckat program blev det långa dagar på konferensen för Onkologi i Sveriges referenter Anders Widmark, Magnus Lagerlund och Lars Beckman.

Av 2 400 abstracts hade 377 valts ut för muntlig presentation. Programmet var som vanligt välmatat med bland annat 52 ”educational sessions” och 29 paneldiskussioner. Allt var som på den europeiska motsvarigheten ESTRO, fast större och mer tydligt fokuserat på det amerikanska utbildnings- och meriteringssystemet.

Temat för mötet var ”Enhancing value, Improving outcomes” vilket man märkte på många av presentationerna. Förvånansvärt få banbrytande studier presenterades. På presidentialsymposiet under invigningsdagens förmiddag stod prostatacancer i fokus där man lyfte värdet av strålbehandling för patienterna, men även ur ett samhällsperspektiv.

Strålbehandling beskrevs som en förhållandevis kostnadseffektiv metod i relation till effekt, jämfört med många medicinska behandlingar. Ett hårresande exempel presenterades. Man har använt och använder fortfarande medicinsk kastrationsbehandling i USA även på lågrisk prostatcancer, både som led i annan behandling och till och med som definitiv behandling. Det finns inget vetenskapligt stöd för detta. Det är dyrt och för patienten skapar det definitivt inget värde utan endast obehag och risk för komplikationer. En reflektion är att man nu i USA allt mer ifrågasätter vad man gör. Det framkom att USA spenderar mer än dubbelt så mycket av BNP på sjukvård jämfört med något annat OCED-land, men man ligger i botten när det gäller resultaten och man räknar med att en tredjedel av resurserna spenderas utan att det tillför något egentligt värde för patienterna. Ett ytterligare exempel på detta är att man I USA tenderar att använda sig av protoner för prostatacancer där det finns bättre bevis för vanlig fotonbehandling eller brachyterapi.

BETALNINGSSYSTEMET STYR

Det blir än mer komplext när man förstår att betalningssystemet styr valet av olika behandlingar och fraktioneringar. Idag får man bland annat betalt per fraktion (gäller ej stereotaktiska behandlingar, SRS) vilket troligen är orsaken till att man använder fler fraktioner än vi gör i Europa. Därför gör man inte direkt vågen trots att hypofraktionering har fått vetenskapligt stöd vid allt fler diagnoser. Detta märkte vi själva genom ett ljummet mottagande när undertecknad (An-

ders Widmark) presenterade ”Extreme Hypofractionation vs Conventionally Fractionated Radiotherapy for Intermediate Risk Prostate Cancer”, Early Toxicity Results from the Scandinavian Randomized Phase III Trial ”HYPO-RT-PC” som ett late breaking abstract.

Det här var en av de riktigt stora nyheterna ur medicinsk synpunkt och amerikansk press skrev mycket positivt om studien, men trots detta så fick presentationen inte stort utrymme på själva mötet. Många av de svenska klinikerna har bidragit stort till genomförandet av denna studie, vilket alla skall ha en stor eloge för. Här rapporterades de första resultaten någonsin från en randomiserad fas 3-studie där man jämfört extrem hypofraktionerad och accelererad behandling (6,1 Gy x 7) mot konventionell behandling (2 Gy x 39) på lokaliserad prostatacancer (intermediär prostatacancer och cirka 10 % högrisk utan hormonbehandling). Medianuppföljning i studien är drygt 4 år och nu presenterades en tvåårsuppföljning på toxicitetsdata för de första 866 patienterna (1 200 totalt). Det förelåg inte några signifikanta skillnader efter två år varken för doktorsrapporterade eller patientrapporterade biverkningar. Grad 2-biverkningar vid 2 år för urinvägstoxicitet låg på cirka 5 % för båda behandlingarna och cirka 3 % för tarmtoxicitet grad 2. Vi ser med spänning fram emot nästa år för att få se effektdata från denna non inferiority-studie.

Stereotaktisk precisions-prostatastrålning (Stereotaktisk Body RadioTherapi) är väl tolererad med få biverkningar, men det behövs ytterligare studier för att identifiera riskfaktorer (se ovan). Dess och medarbetare hade studerat prostatacancerbehandlingar i en prospektiv studie med genomförande av så kallad stereotaktisk precisionsstrålbehandling. Studien bestod av 25 % lågrisk, 57 % mellanrisk och 18 % högrisk prostatacancerpatienter där 20 % av dem fick kombinerad hormonbehandling. Behandlingsdoserna var 7-7,25 Gy x 5 fraktioner, där 7 Gy/fraktion användes vid lågrisk och 7,25 Gy/fraktion användes i viss utsträckning vid medelrisk samt vid högrisk. Livskvalitetsformuläret och undersökningar gjordes med EPIC-26-frågor som inkluderade urinträngningar-, urininkontinens-, tarm-, sexual- och hormonfrågor vid baseline och framtida mätningar. Slutsatsen var att patienter klarar sig bra vid strålbehandling mot prostata med SBRT-teknik. Endast en liten del allvarliga biverkningar sågs, mellan 1 och 5 %. Tidig toxicitet under strålbehandlingsförloppet, verkar prediktera för högre toxicitet vid 3 och 6 månader, men inte för längre tid.

hypofraktionering vid allt fler diagnoser

SÅ FÅR VI MER HÄLSA FÖR PENGARNA

Förutom prostatacancer där moderat hypofraktionering delvis fick ett motvilligt erkännande under mötet så presenterades ett flertal studier med hypofraktionering med sterotaktisk teknik (SBRT) för behandling vid lungcancer och hjärnmetastaser. Just när det gäller SBRT så är det inte lika kontroversiellt eller besvärande i USA beroende på att man inte debiterar per fraktion. Uppdaterade riktlinjer presenterades för huvud-hals-cancer, smärtande skelettmetastaser och partiell bröstbestrålning. Allt var mycket proffsigt, detaljerat, graderat och välmotiverat, men jämfört med svenska riktlinjer så ger riktlinjerna fler alternativ och det är inte enbart de behandlingar med högst vetenskapligt stöd som får vara med. Detta i sig är förstås kostnadsdrivande. Vår reflektion är att när ekonomiska incitament får styra alltför mycket går stora resurser till detaljer kring debitering istället för att skapa bättre hälsa=värde för patienterna. Om vi håller oss så strikt som möjligt till sådant som det finns vetenskapligt stöd för och utvärderar kontinuerligt med enkla men robusta metoder får vi sannolikt mer hälsa för pengarna. Här kan även vi i Sverige bli bättre. Ett bra arbete i den riktningen är prostatacancerregistret med sin möjlighet till kontinuerlig utvärdering.

MINSKADE HUDREAKTIONER

Det presenterades även en dubbelblind studie på 124 mastektomerade patienter som fick antingen standardkräm eller stark

kortisonkräm vid start av strålbehandlingen. Man såg signifikant färre våta deskvamationer och senare debut av grad 3 hudtoxicitet hos de kvinnor som fick kortison vilket kan komma att påverka vårt dagliga omhändertagande framöver. Mometasone minskar svårigheten och mängden av dermatit hos patienter med bröstcancer som behandlas med strålbehandling efter mastektomi. Vid Memorial Sloan (MSKCC) har genomförts en dubbelblind randomiserad studie på patienter som genomgår strålbehandling efter mastektomi. Man randomiserade mellan Momentasone furoate mot Eucerin orignalkräm. Man kunde då se att med Momentasone furoate minskade incidensen av våt deskvamation till 45 % jämfört med 64,5 % för Eucerin. Dessutom försenades påbörjandet till 45 dagar mot 35 dagar och incidensen av grad 3 dermatiter reducerades till 18 % mot 33 %. Alla patienter hade fått 50 Gy med bolus. Ingen skillnad i subjektiv upplevelse av hudrelaterad livskvalitet konstaterades. Studien presenterades av dr Molly Olm-Shipman i abstract 9. ”Efficacy of Mometasone furoate in the reduction of moderate/CB radiation dermatitis in breast cancer patients following mastectomy”.

Dr Pignol och kollegor presenterade tioårsresultat av en randomiserad multicenterstudie jämförande strålbehandling med äldre ”kilteknik” mot tangentiell bröststrålning med IMRT. (Abstract 10: “Ten-Year Results of Randomized Controlled Trial Indicates Role for Breast IMRT in Patients at Increased Risk for Acute Toxicities”). Man har tidigare rapporterat resultat från denna studie att IMRT resulterade i förbättrad homogenitet och minskade hudreaktioner. Nu rapporteras långtidsresultaten med en uppdatering av kronisk bröstsmärta, kosmetik, livskvalitet och överlevnad. Man fann då ingen signifikant skillnad i dessa symtom mellan armarna. Emellertid var det patienter med akut fuktad deskvamation under strålterapin som man fann hade en ökad risk av sena subkutana fibroser och teleangiektasier. Dessutom var smärta under strålbehandling kopplad till kronisk smärta, sämre kosmetiskt utfall som också reducerade livskvaliteten. Däremot medförde IMRT-behandlingen inte någon minskning av sena effekter för alla patienter, men samverkade med att även de som hade erhållit mer akut toxicitet under behandlingen hade risk att få ökade problem längre fram. Slutsatsen från författarna blev att radioterapitekniker som IMRT, minskar toxicitet och bör övervägas vid bröstcancer för patienter som har hög risk för akuta reaktioner.

Vi vill med denna korta rapport snabbt dela med oss av ett axplock av våra upplevelser från årets ASTRO. Med tanke på den succé som post ASCO-mötena varit hoppas vi att strålchefsgruppen snart kommer igång med planering av ett post ASTRO/ESTRO-möte för att sprida allt nytt som händer inom radioterapin med fokus på det som kommer att förändra våra behandlingar framöver.

ANDERS WIDMARK, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER VID UMEÅ UNIVERSITET, ÖVERLÄKARE VID CANCERCENTRUM NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS, UMEÅ, ANDERS.WIDMARK@UMU.SE

MAGNUS LAGERLUND, ÖVERLÄKARE OCH KLINIKCHEF, LÄNSSJUKHUSET KALMAR, MAGNUSLA@LTKALMAR.SE

LARS BECKMAN, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGIKLINIKEN VID SUNDSVALLS SJUKHUS, LARS.BECKMAN@LVN.SE

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 behandling**[2]

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 tillväxthormonhämmare indicerat för långtidsbehandling av patienter med akromegali då cirkulerande nivåer av tillväxthormon (GH) och/eller insulinliknande tillväxtfaktor-I (IGF-I) förblir onormala efter kirurgiskt ingrepp och/eller strålbehandling eller hos patienter för vilka kirurgi och/eller strålbehandling inte är något alternativ. Symtomlindring i samband med neuroendokrina tumörer och behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET), av grad 1 och vissa tumörer av grad 2 (Ki67-värde upp till 10 %), med ursprungslokalisering i midgut, pankreas eller av okänt ursprung, undantaget primärtumör i hindgut, hos vuxna patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom. Lanreotid kan leda till minskad hjärtfrekvens utan att nödvändigtvis nå tröskeln för bradykardi hos patienter utan underliggande hjärtproblem. Försiktighet ska därför iakttas vid start av lanreotidbehandling av patienter med bradykardi. Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. (R_x; (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

SOM-2015-19

Den 6 juni 1654 avsade sig drottning Kristina den svenska tronen i Rikssalen på Uppsala Slott och styrde kosan mot katolicismens Rom. Den 5 oktober 2016 inledde professor Andrea Bacigalupo från Rom årets fortbildningsdagar i hematologi i samma sal.

Fint fortbildningsprogram i Uppsala

– hög kvalitet, aktuellt

Då Uppsala Konsert och Kongress var fullbokat blev det denna gång Uppsala Slott som fick inrymma de drygt 200 deltagarna. Alla välkomnades av lokalt ansvarige Gunnar Larfors som representant för Fortbildningsutskottet inom Svensk Förening för Hematologi som åter planerat ett späckat möte under dagarna två. Man tjuvstartade redan på onsdagseftermiddagen då tillresta hematologer erbjöds ett sammandrag från European Hematology Association (EHA) 2016 i Köpenhamn. Ett uppskattat och välkommet initiativ från föreningen för att sprida nyheter inom det snabbt växande och rörliga hematologiska fältet.

Professor Bacigalupo delade med sig av sina omfattande erfarenheter av haploidentisk (haplo) benmärgstransplantation (SCT) anno 2016. Alltsedan Lu et

Fortbildningsdagarna 2016 lockade drygt 200 deltagare till ett späckat program i de vackra lokalerna på Uppsala slott som formligen vibrerar av svensk historia. Här inträffade Sturemorden och här abdikerade drottning Kristina. Även beslutet om att Sverige skulle delta i 30-åriga kriget fattades i valven högt upp på Kasåsen.

och fullmatat

al. publicerade sin artikel i Blood 2006 om att SCT med haploidentiska donatorer gav resultat jämförbara med HLA-identiska syskon har utvecklingen inom området exploderat. I Rom, där Bacigalupo numera verkar, utgör haplo-SCT en dryg tredjedel av transplantationerna (andelen med reservation för undertecknads missuppfattning).

FLER INDIKATIONER FÖR HAPLO-SCT

Det främsta skälet till att göra haplo-SCT har varit bristen på donatorer. I takt med ökad kunskap och erfarenhet kan fördelarna med låg risk för graft versus host disease (GvHD) och låg transplantationsrelaterad mortalitet (TRM) göra att indikationerna blir fler.

Andrea Bacigalupo och medarbetare använder en myeloablativ konditionering med dubbla alkylerare (”Genuaprotokol-

Docent Gustav Ullenhag, överläkare i onkologi vid Akademiska sjukhuset i Uppsala, bjöd på en uppskattad uppdatering om PD-1/PD-1L-hämmare, ett område med stark utveckling.

let") och framförde att det kan vara en delorsak till de fina resultat de har (*Thiotepha, Busulfan, Fludarabin – Raiola et al, BBMT 2013*).

GvHD-profylax med modern alfa/beta-T-cellsdepletion liksom omanipulerade graft +/- antithymocytglobulin (ATG) och cyklofosfamid post-SCT i olika kombinationer har med framgång testats. Konventionell T-cellsdepletion har dock varit associerat med avsevärd mortalitet och rekommenderas inte. I en nylig retrospektiv genomgång av registerdata från EBMT var benmärg som stamcellskälla bättre, liksom cyklofosfamid post-SCT som gav fördelar framför enbart ATG-baserade regimer.

Sverige och Göteborg med professor Mats Brune som nationell huvudprövare har varit med i en studie om haplo-SCT vid akut myeloisk leukemi (AML). Data är ännu inte publicerade men preliminära dito presenterades på American Society of Hematology (ASH) förra året. Man visade då 94 % engraftmentfrekvens och dryga 80 % utan aGVHD av grad II eller mer. Overall survival (OS) för patienter transplanterade i första remission var då 70-80 % efter tre år. Vi ser fram emot när publikationen presenteras.

Mer data för haplo-SCT vid myelodysplatiskt syndrom (MDS) är på gång. För myelofibros finns retrospektiva studier som indikerar bättre resultat för haplo-SCT än välmatchade donatorer (*Bregante et al, BBMT, 2016*) och inom kort startar en studie med målet att transplantera MDS-patienter tidigare i sjukdomsförloppet.

Vi fick också höra om erfarenheterna av haplo-DLI (donor lymphocyte infusion) vid molekylär AML-relaps. Preliminära data antyder att ju tidigare DLI ges, desto bättre blir resultatet. Man har inte haft några stora problem med GvHD.

Haplo-SCT verkar vara här för att stanna. Vi väntar på mer långtidsdata och om man får önska sig en prospektiv studie med Genua-konditionering och post-SCT-cyklofosfamid som GvHD-profylax även vid HLA-matchade besläktade och obesläktade givare.

PARALLELLA EXPERTFÖREDRAG

Under en timme på torsdag morgon hölls tre parallella sessioner för deltagarna att välja mellan. Gustav Ullenhag, docent och överläkare i onkologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala, gav en uppdatering om PD-1/PD-1L-hämmare, ett välbehövligt ämne efter de senaste årens utveckling.

Med ökad migration förändras sjukdomspanoramat och docent och överläkare Vanda Fridman från Infektionskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, gav en översikt av Familjär Medehavsfeber. Denna, i första hand autosomalt recessivt ärftliga sjukdom presenterar sig oftast i barndomen med feberattacker och olika "-it-er". Obehandlad är risken stor för utveckling av amyloidos. Diagnosen är kriteriebaserad och kan ibland bekräftas med genetisk analys.

Fredrik Ellin, överläkare på Länssjukhuset i Kalmar, disputerade i mars vid Lunds universitet på en avhandling om T-cellslymfom. Flera av hans arbeten har fyllt kunskapsluckor inom området och två har publicerats i Blood där den intresserade kan läsa mer. Ett nytt vårdpro-

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 kemoterapi[1].

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 platinumkänslig 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 topotekan till patienter som inte kan få platinumbaserad behandling. **Kontraindikationer:** Graviditet. **Varningar och försiktighet:** GI-perforation, fistlar, sårläkning, 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

"Stop eller non-stop" var rubriken på professor Johans Richters presentation om möjligheten att avsluta KML-behandling vid djup remission. Sannolikt kommer TKI-stopp i klinisk rutin in i nästa vårdprogram med strikta riktlinjer för noggrann och medveten monitorering vid stoppförsök.

gram för T-cellslymfom är på remissrunda och blir snart tillgängligt.

Först ut i det gemensamma programmet som hölls i Rikssalen var professor Johan Richter från Lund med rubriken "Stop eller non-stop". Det handlade inte om godis utan vi svenska kollegor fick till del höra den "plenary session" Johan höll under EHA-mötet i Köpenhamn – det vill säga resultaten från EURO-SKI-studien och möjligheten att avsluta imatinib-behandling vid persisterande och djup remission av kronisk myeloisk leukemi (KML). Cirka 30 % av patienterna drabbades efter utsättning av övergående muskelvärk och obehag, "tyrosine kinase inhibitor (TKI)-withdrawal syndrome". Merparten av återfallen i sjukdom skedde redan inom sex månader. Efter två år sågs en stabil platå för ungefär hälften av patienterna som då var i fortsatt remission. Kanske allra viktigast var att sjukdomen svarade lika bra när återinsättning av TKI blev nödvändigt. Från Sverige var 116 patienter inkluderade i studien och kunde genomföras tack vare Blodcancerförbundets forskningsbidrag. Tack!

Dessutom var besparingen för samhället vid överslagsräkning cirka 40 miljoner.

Sannolikt kommer TKI-stopp i klinisk rutin in i nästa vårdprogram med strikta riktlinjer för noggrann och medveten monitorering vid stoppförsök.

Andra nyheter inom KML var att en ny riskklassificering är på gång och att generiskt imatinib kommer på apotekshyllorna från slutet av året då patentet på Glivec går ut.

Mattias Mattsson, överläkare vid Akademiska sjukhuset i Uppsala, presenterade både nya behandlingar och nya data på gamla behandlingar vid kronisk lymfatisk leukemi, KLL.

MSD

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

Ny indikation: NSCLC

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 understödjande 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 endokrinopatier (såsom hypofysit, typ 1-diabetes mellitus, diabetesketoacidos, hypotyreos och hypertyreos). Långvarig hormonell substitutionsbehandling kan vara nödvändig i fall av immunrelaterade endokrinopatier. 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 förses 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 metabola läkemedelsinteraktioner. Användning av systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel före start av pembrolizumab bör undvikas på grund av potentiell påverkan på pembrolizumabs farmakodynamiska aktivitet och effekt.

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.

© Copyright MSD Sweden AB 2016

msd.se 08-578 135 00

08-17-ONCO-1194025-0000 aug 2016

Mattias Mattsson, överläkare, Akademiska sjukhuset, Uppsala, tog sedan vid med en orienterande föreläsning om behandlingskrävande kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Han presenterade både nya behandlingar och nya data på gamla behandlingar. Mattias sammanställde i år KLL-registrets andra registerrapport som finns tillgänglig på SFHEM:s webbplats och innefattar cirka 4 000 patienter. Dessutom finns rykande färska nationella riktlinjer, men trots detta fanns redan nyheter att delge åhörarna.

Det som lyftes fram särskilt var att man bör analysera mutationsstatus av IGHV-kedjan inför behandlingsstart (*Fischer et al, Blood, 2016*) liksom för p53-defekt som är den enda prediktiva markören som är validerad och då vid både behandlingsstart och recidiv.

Familjär Medehavsfeber stod i fokus för ett anförande av docent Vanda Fridman, överläkare vid Infektionskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg.

Fortbildningsdagarnas KLL-del omfattade också en intressant debatt mellan professor Anders Österborg, Karolinska Institutet, och Anna Sandstedt, MD, Universitetssjukhuset i Linköping, om vilken plats allogen SCT har i modern behandling av kronisk lymfatisk leukemi.

Patienter med del13q har god prognos liksom de som blir MRD (minimal residual disease)-negativa efter initial behandling.

Efter publicering av CLL-10 (*Eichorst et al, Lancet Oncology, 2016*) står det klart att FCR (fludarabin/cyklofosfamid/rituximab) och BR (bendamustin/rituximab) fortfarande är förstahandsbehandling för yngre respektive äldre patienter utan del(17p)/p53-mutation. För deletion/mutationsbärare är prognosen emellertid dålig och patienterna ska erbjudas nya läkemedelsterapier liksom de som får tidiga sjukdomsrecidiv.

KLL har precis som myelom fått en helt ny behandlingsarsenal de senaste åren med flera nya läkemedel. Fem har fått direktgodkännande av FDA som ”breakthrough-therapies”.

B-cellsreceptorhämmarna ibrutinib och idelalisib och de två nya antikropparna obinutuzumab och ofatumumab är godkända, i klinisk rutin och vi börjar lära oss biverkningsprofilerna även om långtidsdata saknas och emotses. BCL-2-inhibitorn Venetoclax som påverkar apoptossignalvägar har visat sig mycket potent och kan ge tumörlyssyndrom men också djup remission. Den är godkänd i USA men ännu inte i Sverige.

ALLOGEN SCT – INTERN DEBATT

Årets KLL-tema avslutades med en debatt mellan professor Anders Österborg, Karolinska Institutet och Anna Sandstedt, MD, Universitetssjukhuset i Linköping, om vilken plats allogen SCT har i modern behandling av KLL. Mot transplantation talar att nya, moderna behandlingar har god effekt även hos högriskpatienter och att man vid SCT har en hög TRM på 15-30 % utöver risken för kronisk GvHD. Det som oroar och talar för transplantation är att man med de nya läkemedlen, framförallt vid högriskcytogenetik, inte ser någon riktig platå i överlevnadskurvorna. Vid SCT (med reducerad konditionering) ses en stabil OS och PFS (progression-free survival) på 40-60 % efter fem år. Transplantation verkar glädjande nog också överbygga p53-defekt sjukdom. Konklusionen är dock fortfarande att, i frånvaro av randomiserade studier, göra en individuell bedömning när SCT kan bli aktuellt. (I de senaste rekommendationerna från American Society of Blood and Marrow Transplantation är allo-SCT inte längre del i primärterapi utan endast i situationer med refraktär sjukdom eller relaps av KLL (*Kharfan-Dabaja et al, BBMT 2016*, reds anm).)

Vanda Friman återkom sedan till scenen och påminde oss alla om verkligheten och på vilka sköra premisser modern sjukvård vilar. Hon visade på utbredningen av antibiotikaresistens i världen och vad resande och migration gör med resistensspridning. Det globala antibiotikatrycket är det största problemet, men även som hematolog i Sverige kan man sträva efter att följa sina riktlinjer för hur länge infektioner ska behandlas, hur länge en patient med neutropen feber ska stå på bredspektrumantibiotika, växelbruka preparat och koncentrationsbestämma antibiotika på vida indikationer vid komplicerade infektioner.

MRSA ökar fortsatt mycket beroende på de senaste årens migrationsströmmar. VRE-situationen är ganska stabil medan ESBL och ESBL-carba utgör ett reellt hot. Att screena alla patienter för ESBL i samband med inskrivning kan enligt Fridman övervägas.

PRISBELÖNT AVHANDLING

Monika Klimkowska presenterade härefter de 12 (!) medicine doktorer som nominerats till Årets avhandling. Den nordiska kommittén ansåg detta år att ”Reappraising prognosis in chronic lymphocytic leukemia” av MD, PhD Panagiotis Baliakas, Uppsala universitet, uppfyllde kriterierna och Panagiotis föredrog sina arbeten för auditoriet. Bland annat beskrev han hur han tittat på stereotypa subtyper av B-cellsreceptorn som riskfaktor vid KLL. Den prisade avhandlingen och övriga nominerade finns att läsa på www.sfhem.se

Vackra Uppsala slott, idag klassat som byggnadsminne, inrymmer tre muséer och fungerar även som bostad åt landshövdingen.

”Det är fantastiskt att vi i Sverige, tack vare pionjärer och entusiaster som Gunilla et al. har kunnat erbjuda svårt sjuka patienter utan annan kurativ möjlighet denna medicintekniskt mycket komplicerade behandling i en fas-1 studie.”

Efter medlemmarnas timma kom så ”Billströms timma”. Rolf Billström, medicine doktor och överläkare vid Skaraborgs sjukhus, som efter förra årets succéföreläsning om kall hemolys i år påminde oss om mjälten, dess funktion och sjukdomar. Det har på senare år visats att mjältstorleken är starkt kopplad till kroppslängd och att så många som en fjärdedel av friska män har en mjälte på över 12 cm (*Chow et al, Radiology, 2016*). Vi fick lära oss hur man med mikroskopet kan skatta mjältfunktion eller snarast avsaknad därav genom bedömning av ”Howell Jolly-kroppar” och förekomst av ”pitted erytrocytes” eller en panmyelosbild i provröret. Som så ofta är grunderna viktiga.

På fredag morgon inledde Gunilla Enblad, professor i onkologi, Uppsala universitet, med att berätta om sina erfarenheter från den Uppsala-baserade studien med CAR-T (chimeric antigen receptor T-cells) vid akut lymfatisk leukemi och lymfom. Det är fantastiskt att vi i Sverige, tack vare pionjärer och entusiaster som Gunilla et al. har kunnat erbjuda svårt sjuka patienter utan annan kurativ möjlighet denna medicintekniskt mycket komplicerade behandling i en fas-1 studie. Glädjande nog planerar man att inom kort starta en nationell multicenterstudie när de sista formalia- och finansieringsfrågorna är lösta.

Efter det att Maria Eckerrot välkomnat oss till Västerås för Fortbildningsdagarna 2017 begav sig intresserade till entréplanet och poster-walk guidade av Martin Höglund, docent och överläkare, Uppsala, och Johanna Ungerstedt, docent och specialistläkare, Karolinska Universitetssjukhuset.

FULLMATAT PROGRAM IN I DET SISTA

För att krama ut det sista ur Uppsalas forskningsfront berättade Joachim Burman, docent och överläkare i neurologi, om autolog SCT vid multipel scleros (MS).

Joachim gav en medicinhistorisk exposé från Charcots dagar av deskriptiv medicin till modern behandling av MS år 2016 med nationella riktlinjer inkluderande autolog SCT vid terapirefraktär, höginflammatorisk MS. Patient, journalist och författare Kajsa Sigvardsson berättade sin historia om att gå från svårt MS-drabbad till att ha en sjukdomsfri tillvaro och ett normalt liv, idag 2,5 år efter autolog SCT.

Som traditionen bjuder vigdes en timma av fortbildningsdagarna till en mer övergripande föreläsning av PhD Fredrik Bååthe, civilingenjör, tidigare verksamhetschef inom akutsjukvård och nydisputerad på en avhandling om läka-

”För att förbättra prognosen har man inom den nordiska MDS-gruppen precis startat en studie för molekylärgenetisk kartläggning av sjukdomen inför transplantation för att därmed möjliggöra MRD-monitorering.”

res involvering i förändringsarbete i vården. Föredraget väckte många tankar kring organisation och anledningar till förändring och det går att läsa mer om avhandlingen på sfhem.se.

Som sista programpunkt talade professor Eva Hellström-Lindberg, Karolinska Institutet, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, om MDS och patienter med potentiellt botbar sjukdom. Efter en kort orientering om den nya WHO-klassifikationen illustrerades underbyggt med data om hur Next Generation Sequencing (NGS) kan ha avgörande betydelse för handläggningen, vilken heterogen sjukdom MDS kan vara. I händelse av SF3B1-mutation vid MDS med ringsideroblaster (en egen entitet i nya klassifikationen) har man till exempel en mycket god prognos vilket således är viktig information för patienten.

Å andra sidan finns, utöver p53, genetiska förändringar som vid lågrisksjukdom kan innebära mycket dålig prognos och kort förväntat överlevnad. Det verkar tyvärr gälla även efter allogen SCT. För att förbättra prognosen har man inom den nordiska MDS-gruppen precis startat en studie för molekylärgenetisk kartläggning av sjukdomen inför transplantation för att därmed möjliggöra MRD-monitorering. Tanken är sedan att med PCR-baserad teknik kunna följa MRD posttransplant och förhoppningsvis intervenera med läkemedel eller immunterapi/DLI.

Årets Fortbildningsdagar i Hematologi bjöd på föreläsningar av hög kvalitet, ett mycket aktuellt program med klinisk relevans och förhoppningsvis kunde alla deltagare få med sig någon nyhet hem oavsett daglig sysselsättning. Att lokalen inte direkt konstruerats för konferenser, stolarna var hårda och att projektorn krånglade vägdes upp av att få lyssna på vetenskap i Rikssalen medan solen strilade in genom fönstren, stå i toalettkö i ett gammalt valv och få äta lunch i slottsmiljö. Undertecknad får dock anses som ytterst jävig i egenskap av ST-läkare i hematologi i Uppsala. Nu väntar ett spännande år och jag ser redan fram emot Fortbildningsdagarna i Västerås 2017!

EMMA LENNMYR, ST-LÄKARE I HEMATOLOGI,
AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA,
EMMA.LENNMYR@MEDSCI.UU.SE
FOTO: **NICLAS AHLBERG**

medicininstruktioner.se

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

Finns även som APP!

Laddas ner gratis på APP Store eller Google Play

Medicininstruktioner Sverige AB
Storgatan 4 · 411 24 GÖTEBORG · 031-779 99 87 · info@medicininstruktioner.se

medicin instruktioner.se

Rekordstort deltagande på ESMO

– men skralt med svenska insatser

Köpenhamn stod i år värd för årets ESMO-kongress som lockade ett rekordstort deltagande – mer än 20 000 personer. Tyvärr såg man dock få svenska deltagare och ännu värre var att det inte bjöds någon svensk presentation, inte ens en posterpresentation. Den ende som var aktivt medverkande var Jonas Bergh som deltog i en paneldiskussion om metastatisk bröstcancer. Är detta är en indikator på sjunkande aktivitet inom svensk klinisk cancerforskning så är det påtagligt skrämmande. Det skriver **Åke Berglund**, specialist på GI-cancer, i ett referat av intressanta studier på just det området.

ÖVRE GI-CANCER: En fransk retrospektiv registerstudie (abs 610) med cirka 11 000 patienter med lokaliserad esofaguscancer visade att den postoperativa dödligheten var skrämmande hög på lågvolymsjukhus. Man belyste både 30- och 90-dagars mortalitet. I en subgruppsanalys hos geriatriska sköra patienter var 90 dagars-mortaliteten så hög som 38 % på lågvolymsjukhus. Det fanns en tydlig korrelation med mortalitet och antal operationer per centra. Vidare såg man att de små volymssjukhusen senare införde ny kunskap om vinster med neoadjuvant kemoradioterapi. På senare år har man i Frankrike börjat centralisera kirurgisk behandling av esofaguscancer. Under den efterföljande diskussionen refererades till en holländsk, dansk, engelsk och svensk studie där det visades att svenska sjukhus hade lägst postoperativ mortalitet trots att svenska centra beräknas vara lågvolymsjukhus. Således torde postoperativ mortalitet vara multifaktoriellt där säkerligen selektion av patienter, frekvens av dagligrökare samt postoperativ vård med mera har betydelse.

En stor kinesisk randomiserad fas III-studie (abs 611) vid esofaguscancer av skivepiteltyp visade klar överlevnadsvinst med kemoradioterapi + operation jämfört med enbart operation. Detta konfirmerar kunskapsläget baserat på studier utförda på västerländska patienter.

Sorafenib är godkänt för behandling av avancerad hepatocellulär cancer (HCC). Man har de sista åren försökt kombinera nya och gamla onkologiska preparat med Sorafenib vid HCC, men tyvärr med negativa resultat. Någon etablerad second line-behandling finns inte. Dock presenterades två spännande HCC-studier vid årets ESMO.

SPÄNNANDE HCC-STUDIER

Resorce fas III-studien vid HCC second line för patienter med tidigare Sorafenib-svikt randomiserades till Regorafenib eller placebo. Studien (LBA 28) visade signifikant överlevnadsvinst med 10,6 månader i Regorafenib-armen jämfört med 7,8 månader för placebo. Regorafenib-patienterna uppvisade 11 % respons men icke obetydlig toxicitet. Patienterna hade gott allmäntillstånd (WHO = 0-1). Det är ju dock sällan som dessa sjuka patienter har så bra allmäntillstånd vid second line.

Nivolumab studerades i en fas 1-2-studie (abs 615) hos 169 patienter med HCC. Studien visade 16 % responders och de som svarade hade 18 månaders mediantid för respons. Medianöverlevnad hade inte nåtts men beräknades grovt till 14 månader. Man såg svar hos patienter med både positivt och negativt PD L1-uttryck. Biverkningar var som förväntats och jämförbara som vid andra diagnoser. Utifrån dessa lovande data planeras nu en randomiserad fas III-studie där man jämför first line Nivolumab mot Sorafenib.

”Tyvärr såg man dock få svenska deltagare och ännu värre var att det inte bjöds någon svensk presentation, inte ens en posterpresentation.”

Kolorektalcancer: Vilken är det mest optimala timingen för operation efter genomförd strålbehandling vid rektalcancer? Preliminära data från Stockholm 3-studien visar att 5 x 5 Gray inte är sämre än lång strålbehandling med 2 Gray x 25. Vidare fann man att fördröjd kirurgi 4-8 veckor hade mindre kirurgiska komplikationer än direkta operationer efter 5 x 5 Gray. Fördröjd kirurgi visade även downstaging effekt.

I en engelsk randomiserad studie (abs 452) jämfördes operation efter 6-8 veckor eller 12-14 veckor efter kemoradioterapi. Man såg signifikant downstaging effekt för längre väntan till operation med mindre tumörer, fler patienter som hade patologisk komplett remission samt lägre grad av kärlpositiva tumörer. Studieresultaten var preliminära och det saknas långtidsuppföljning men studien är ändå intressant då man kan se signifikanta krympningar efter längre tid. Det kommer att bli mycket intressant att så småningom ta del av resultaten av RAPIDO-studien där det i experimentarmen även läggs in neoadjuvant kemoterapi före operation.

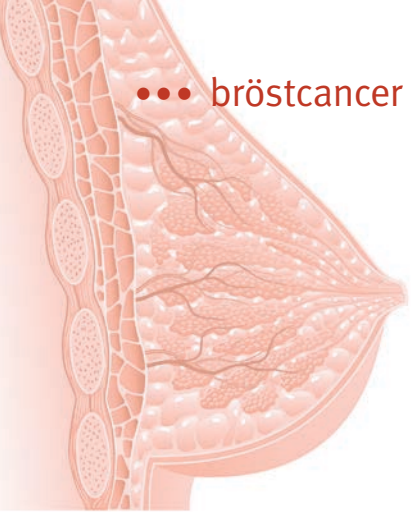
FRÅGETECKEN KRING KONTROLLER

En tidigare metaanalys från det ansedda Cochraneinstitutet (abs 453) har visat att det är en fördel att kontrollera patienter som genomgått kurativt syftande kirurgi vid kolorektalcancer. Det är dock oklart på vilket sätt kontrollerna skall ske.

Patienter (n=1200) som genomgått radikal kolrektalcancer operation stadium I-III i England randomiserades i en 4-armsstudie till: 1) symtomstyrd kontroll, 2) CEA var 6:e månad, 3) CT var 6:e månad, 4) CT och CEA var 6:e månad. Medianuppföljningstid var 8,7 år. Endpoint var behandlingsbart återfall med kurativ intention. Studien visade positivt resultat till fördel för hög intensiv uppföljning, 7,5 % jämfört med symtomstyrd kontroll 2,3 %. CEA gav inget extra värde vid CT-undersökning. Dock såg man inte någon överlevnadsvinst mellan armarna. Hur skall man tolka dessa resultat? Är det värt att utföra flera tusen extra CT-undersökningar för att finna något flera tidiga återfall när man ändå inte ser någon överlevnadsvinst för hela gruppen? En nyligen presenterad metaanalys (Mokhles, Br J Surg. 2016) av 11 randomiserade studier visade att mer intensiv uppföljning inte är bättre än lågintensiv uppföljning (överlevnad: HR 0,98). Frågan kvarstår dock på vilket sätt lågintensiv uppföljning ska utformas.

Hur länge ska man behandla med adjuvant cytostatika? Finala data presenterades (P2377) från en randomiserad japansk fas III-studie med 1 300 patienter som opererats för koloncancer i stadium III. Capecitabinbehandling gavs i 24 eller 48 veckor. Förvånande fann man en signifikant 5-års överlevnadsvinst till fördel för dem med den längre behandlingen (87,6 % jämfört med 83,2 %). Endpoint var 3 respektive 5 års DFS med borderline-signifikans för den längre behandlingen. Detta är motsatt resultat jämfört med tidigare studie där 6 månader inte var sämre än 12 månaders adjuvant behandling hos en västerländsk population. Nu väntar vi med spänning på en kommande metaanlays där man jämför alla nyligen slutförda studier med 3 eller 6 månaders postoperativ adjuvant kemoterapi.

ÅKE BERGLUND, DOCENT OCH ÖVERLÄKARE, UPPSALA UNIVERSITET OCH AKADEMISKA SJUKHUSET,
AKE.BERGLUND@IGP.UU.SE



Viktiga nyheter om bröstcancer presenterades på årets ESMO

Årets ESMO-konferens i Köpenhamn bjöd på två större nyheter avseende hormonbehandling vid metastatisk bröstcancer, där MONALEESA-2 studien som presenterades på Presidential session av Hortobagyi var den mest uppmärksammade. Studien var en av de sex studier från ESMO 2016 som publicerades online i New England Journal of Medicine samma dag som data släpptes på konferensen.

MONALEESA-2 är en randomiserad fas-3 studie vid första linjens behandling av ER-positiv och HER-2 negativ metastaserad bröstcancer, där tilläggseffekten av CDK-hämmaren Ribociclib studeras. I studien ingick 668 patienter som randomiserades 1:1 till Letrozol eller Letrozol + Ribociclib. Data som presenterades kom från en i förväg planerad interimsanalys vid 243 PFS events och medianuppföljningstiden var då 15,3 månader. Experimentarmen innehållande Ribociclib var signifikant bättre med ett HR = 0,56 för PFS (median PFS 14,7 månader för Letrozol och median PFS ej uppnådd för Letrozol + Ribociclib). Även responsfrekvensen var signifikant bättre i gruppen som fick Ribociclib (OR 41 % Letrozol + Ribociclib jämfört med 28 % Letrozol). Data var inte mogna för överlevnadsanalys. Toxiciteten av Ribociclib var hanterbar och bestod framförallt av neutropeni (grad 3-4 hos 59 % av patienterna) men endast en liten andel på 1,5 % av patienterna drabbades av febril neutropeni.

FULVESTRANT FLYTTAR FRAM POSITIONERNA

Nästa stora hormonstudie som presenterades var FALCON. Även detta var en studie av första linjens endokrina behandling vid metastatisk bröstcancer men här var ett inklusionskriterium att patienterna skulle vara hormonnaiva, vilket hos oss torde vara ovanligt då vi har en utbredd användning av adjuvant endokrin behandling i Sverige. Patienterna, som var 462 till antalet, randomiserades 1:1 mellan Fulvestrant och Anastrozol. Fulvestrant gav signifikant bättre PFS (HR = 0,80) med cirka 3 månader längre median PFS (16,6 mån Fulvestrant jämfört med 13,8 mån Anastrozol). Ingen skillnad noterades för respons, och överlevnadsdata är ännu omogna. Toxiciteten var den förväntade för dessa välkända preparat. Här diskuterades det faktum att subgruppsanalysen visade en större skillnad i PFS mellan behandlingsarmarna i gruppen som enbart hade skelettmetastaser men någon rimlig biologisk förklaring till det presenterades inte och frågan är om det är ett relevant fynd.

Båda dessa stora välgjorda första linjens hormonstudier vid metastatisk sjukdom har potential att bli ”practise changing” och den första CDK-hämmaren väntas bli registrerad för användning i Sverige under slutet av 2016. Diskussionen som följer blir vilka patienter som är lämpliga för enbart endokrin behandling (och vilket preparat man då i första hand ska använda) och vilka patienter som ska erbjudas tillägg av CDK-hämmare.

iclusig.se

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 MMR[1] 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 with[1]

- 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 Med2013;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 resistenta mot dasatinib eller nilotinib; som är intoleranta mot dasatinib eller nilotinib och för vilka påföljande behandling med imatinib inte är kliniskt lämplig; eller som har T315I-mutation; samt för vuxna patienter med Philadelphia-kromosompositiv akut lymfatisk leukemi (Ph+ ALL) som är resistenta mot dasatinib; som är intoleranta 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 diagnosticering och behandling av patienter med leukemi. Innan behandling med ponatinib inleds ska patientens kardiovaskulära status bedömas, inklusive sjukdomshistoria och kroppsundersökning, och kardiovaskulära riskfaktorer ska hanteras aktivt. Kardiovaskulär status ska även fortsättningsvis övervakas och medicinsk och stödjande behandling för sjukdomstillstånd med en kardiovaskulär risk ska optimeras under behandling med ponatinib. Komplett 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.

SE/ICLG/16/0017, Date of preparation: September 2016

Data från en annan CDK-hämmarstudie (PALOMA-2, där effektdata visades på ASCO 2016), vilken studerar tilläggsnyttan av Palbociclib till Letrozol, redovisades och här undersökte man möjligheten att finna prediktiva faktorer för behandlingsnytta utifrån en biologisk rational om verkningsmekanismen. Man lyckades inte finna någon prediktiv faktor och alla subgrupper i studien föreföll ha samma tilläggsnytta av CDK-hämmare. Ytterligare en CDK-hämmarstudie (neoMONARCH) undersökte tilläggsnyttan av Abemaciclib till endokrin behandling neoadjuvant. Primary endpoint var reduktion av Ki-67 och man lyckades här visa en signifikant ökning av ”cell cycle arrest” (definierad som Ki67 < 2,7 %) vid tilläggsbehandling med Abemaciclib, vilket kan anses vara ”proof-of-concept” för den tänkta verkningsmekanismen.

NY LOVANDE SUBSTANS FÖR BRCA-MUTERAD BRÖSTCANCER

Lurbinectidin (PM01183), en ny substans som är en Trabectidin-analog och således har strukturella likheter med Yondelis, testades i en fas-2 studie hos BRCA-muterad metastatisk bröstcancer. I studien ingick 54 tungt förbehandlade patienter och majoriteten hade tidigare fått såväl antracykliner som taxaner. Hälften av patienterna hade tidigare fått platina-preparat och nio hade tidigare även behandlats med PARP-hämmare. Initialt gavs ”flat-dose” 7 mg var tredje vecka men sedan modifierades protokollet till individanpassad dos 3,5 mg/kvm. Här noterades imponerande effekt-data med OR = 41 %, SD = 43 %, median PFS = 4,1 mån och median OS = 20,0 mån för hela studiepopulationen. Patienter med BRCA-2 mutationer svarade bäst och motsvarande siffror för dem var OR = 61 %, median PFS = 5,9 mån och median OS = 31,8 mån. Toxiciteten var framförallt hematologisk och i synnerhet under studiens första del med ”flat-dose”. Dessa data ansågs lovande och man kommer nu att gå vidare med ytterligare studier.

BIOSIMILARS TILL HERCEPTIN

Patentet på Herceptin gick ut i juli 2014 i Europa och i USA går det ut juni 2019. Studier med Herceptin biosimilars pågår men i Sverige har det varit förvånansvärt tyst om detta. Rent tekniskt är det svårt att tillverka biosimilars till antikroppar med likvärdiga effekter och biverkningar men man har tidigare lyckats med bland annat tillväxtfaktorerna erytropoetin och filgrastim samt den reumatologiska antikroppen infliximab. På Poster discussion presenterades två arbeten med biosimilars till Herceptin vid metastatisk sjukdom, där substanserna BCD-022 och MYL-14010 bedömdes ha likvärdig effekt med Herceptin i respektive studie. Diskussionen som följde rörde hur data kunde extrapoleras i denna situation: Från metastasstudie till adjuvant behandling? Från kombination med ett cytostatikapreparat till ett annat? I kombination med Pertuzumab? Vid behandling av ventrikelcancer? Frågorna är många och våra läkemedelsmyndigheter får en svår uppgift vid godkännande av indikation för respektive biosimilar. Enligt uppgift används redan biosimilars ersättande Herceptin i Ryssland, Sydkorea och Indien.

ADJUVANT OCH NEOADJUVANT BEHANDLING

Vid adjuvant bröstcancer presenterades inga stora nyheter. En stor fransk genomgång av två kohorter (PHARE och SIGNAL) visade ingen skillnad i DFS och OS mellan Herceptin given konkomitant med cytostatika eller sekventiellt med cytostatika. Man ska då notera att detta inte är en randomisering mellan de två koncepten och att de enda existerande randomiserade data (NCCTG N9831 studien) mellan Herceptin konkomitant och sekventiellt visar fördel för konkomitant administrering. Flera arbeten handlade om genexpressionstest och dess tilläggsnytta till de etablerade prognosfaktorerna. Testen är pålitliga för att prognostisera överlevnad men ej för att predicera behandlingseffekt. En del argumenterar för att de kan användas för att selektera patienter med god prognos till att avstå från cytostatika.

Ett annat arbete studerade proliferationens betydelse för prognosen vid lobulär bröstcancer. I kliniken noterar vi att lobulär bröstcancer oftast har låga värden för Ki-67 och här föreslogs cut-off 4 % mellan låg och hög proliferation vid lobulär bröstcancer. Detta behöver dock undersökas vidare och som vanligt är det vanskligt att jämföra cut-offs för Ki-67 mellan olika centra, då analysmetoden har reproducerbarhetsproblem. Avslutningsvis visade neoadjuvant behandling med PARP-hämmaren Talazoparib under 2 månader lovande resultat i en liten studie på 13 patienter med BRCA-mutation, där alla 13 patienter hade antitumoral effekt med tumörkrympning. Man går nu vidare med en större studie med 4-6 månaders neoadjuvant behandling med singel Talazoparib för att undersöka effekt med pCR som primär endpoint.

GREGER NILSSON, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGKLINIKERNA I GÄVLE OCH VISBY, GREGER.NILSSON@IGP.UU.SE

LITEN ORDLISTA:

OS = Overall survival, total överlevnad

PFS = Progression-free survival, progressionsfri överlevnad

DFS = Disease-free survival, sjukdomsfri överlevnad

CR = Complete remission, komplett remision

PR = Partial remission, partiell remision

CT = Computed tomography, datortomografi

HR = Hazard ratio, riskkvot

HCC = Hepatocellular carcinoma, hepatocellulär cancer

CDK-hämmare = Cyclin-dependent kinase inhibitor protein

SD = Stable disease, stabil sjukdom

pCR = Pathological complete remission, patologisk komplett remission

NY BEHANDLING

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

REGIMEN

Ny behandling av vuxna med avancerat melanom

LÅNGTIDSÖVERLEVNAD[1]

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

FLER PATIENTER MED RESPONS[2]

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

VARAKTIG RESPONS[2]

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 iplimumab:* 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 administrerad 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 SEP 2016 7356SE16PR12046

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)
REGIMEN

Immunterapi inom lungcancer – hett ämne på ESMO där viktiga studier presenterades

Årets ESMO bjöd på resultat från flera viktiga studier inom lungcancerområdet. Mycket fokus riktades mot immunterapi inom lungcancer, vilket också var ett mycket diskuterat ämne generellt inom flera olika tumörgrupper eftersom det håller på att förändra vårt sätt att behandla tumörsjukdomar. För lungcancer presenterades viktiga data från större kliniska studier framförallt för avancerad sjukdom och denna rapport fokuserar därför på denna patientgrupp.

När det gäller lungcancer var en av höjdpunkterna ett ”Presidential Symposium” då flera intressanta lungcancerstudier presenterades. Den som nog väckte mest uppmärksamhet var studien KEYNOTE-024 (abstract LBA8) som var en randomiserad fas III-studie där patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer, NSCLC, randomiserades i första linjen mellan behandling med standard kemoterapi eller med immunterapi i form av PD-1-hämmaren (så kallad checkpoint-inhibitor) pembrolizumab. Studien presenterades av Dr Martin Reck från Tyskland. Ett inklusionskriterium var att tumörerna hade ett proteinuttryck av den prediktiva biomarkören Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) med en gräns (cut-off) på ≥ 50% av tumörcellerna (vilket cirka en tredjedel av tumörerna uppfyllde). Totalt randomiserades 305 patienter och studien hade som primärt effektmått progressionsfri överlevnad (PFS), sekundära effektmått inkluderade totalöverlevnad (OS), responsfrekvens (ORR) samt toxicitet. Studien uppfyllde det primära effektmåttet med en statistiskt signifikant skillnad i PFS med en median PFS på 10,3 månader för pembrolizumab jämfört med 6,0 månader för kemoterapi, Hazard Ratio (HR) låg på 0,50 ($p < 0,001$). Data för totalöverlevnad var ännu inte slutgiltiga men det fanns en

signifikant skillnad i HR på 0,60 (p=0,005) samt en 6-månaders OS på 80 % jämfört med 72 % till fördel för pembrolizumab, ORR var 45 % för pembrolizumab och 28 % för kemoterapi (p=0,0011). När det gäller biverkningar för pembrolizumab observerades inget nytt utan det förväntade med immunrelaterade biverkningar på totalt 29 %, grad 3-4 10 % och inga grad 5; immunrelaterade biverkningar inkluderade hyper- och hypothyroidism, pneumonit, hypofysit, thyroidit och colit. Studien publicerades samma dag i New England Journal of Medicine där fler detaljer kan läsas (Reck et al., N Engl J Med 2016; doi: 10.1056/NEJMoa1606774).

FAS III-STUDIE MED NIVOLUMAB

Intressant nog presenterades vid samma Presidential Symposium en annan fas III-studie med en PD-1-hämmare, nivolumab, i första linjen vid avancerad NSCLC jämfört med standard cytostatikabehandling med platinumdublett. Denna studie, CheckMate 026, presenterades av Dr Mark A. Socinski från USA och inkluderade enbart PD-L1-positiva tumörer med en cut-off på ≥ 1 %, 271 patienter randomiserades till nivolumab och 270 till cytostatika. Primärt effektmått var PFS för patienter med PD-L1-uttryck ≥ 5 %, sekundära effektmått inkluderade PFS för PD-L1 ≥ 1 %, OS och ORR. PFS uppvisade ingen skillnad mellan behandlingsarmarna med en median PFS på 4,2 månader för nivolumab jämfört med 5,9 månader för cytostatika, HR var 1,15 (p=0,2511). Median OS var 14,4 månader för nivolumab mot 13,2 månader för cytostatika med en HR på 1,02, detta var en icke signifikant skillnad. Det diskuterades kring tänkbara orsaker till att denna nivolumab-studie utföll negativ till skillnad mot KEYNOTE-024 trots att studieupplägg var liknande och behandlingsmål (PD-1) detsamma, och bland tänkbara förklaringar framfördes en skillnad i cut-off för PD-L1 (≥ 1 % respektive 50 %) samt en viss obalans i behandlingsarmarna i CheckMate 026-studien med fler kvinnor, 45,2 %, i nivolumab-armen jämfört med 32,1 % för cytostatika-armen, liksom en större andel patienter med högre PD-L1-uttryck (≥ 25 % eller mer) i cytostatika-armen.

GOD EFFEKT MED TILLÄGG AV PD-1-HÄMMARE

En annan intressant immunterapistudie var KEYNOTE-021-studien kohort G som presenterades av Dr Corey Langer från USA. Denna randomiserade fas II-studie undersökte värdet av tillägg med PD-1-hämmaren pembrolizumab till standard kemoterapi med karboplatin/pemetrexed i första linjen hos patienter med avancerad NSCLC av icke-skvamös histologi, uttrycket av PD-L1 analyserades men var inget krav för inklusion. Det sågs en signifikant skillnad i det primära effektmåttet ORR med 55 % för pembrolizumab+kemoterapi jämfört med 29 % för kemoterapi, det sekundära effektmåttet PFS var också signifikant till fördel för pembrolizumab-armen med en HR på 0,53 (p=0.0102). Data för OS var inte

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.
Tagrisso (osimertinib) R_x 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 Produktresumén 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

mogna medan för ORR sågs en förbättring med högre PD-L1-uttryck med ORR på 80 % för PD-L1 ≥ 50 % jämfört med 54 % för PD-L1 ≥ 1 %. För toxicitet uppvisade kombinationsbehandling med pembrolizumab en högre frekvens av framför allt gastrointestinala biverkningar och fatigue, men biverkningarna var i allmänhet tolerabla och inga nya oförväntade sådana noterades. Även denna studie publicerades samma dag och då i Lancet Oncology (Langer et al., Lancet Oncol. 2016; doi: 10.1016/S1470-2045(16)30498-3).

”Fokus riktades mot immunterapi inom lungcancer, vilket också var ett mycket diskuterat ämne generellt inom flera olika tumörgrupper eftersom det håller på att förändra vårt sätt att behandla tumörsjukdomar.”

FAS III-DATA FRÅN IMMUNTERAPISTUDIE

Ytterligare en immunterapistudie, OAK, rapporterade för första gången fas III-data för en antikropp mot liganden PD-L1, nämligen atezolizumab. I denna randomiserade fas III-studie, som presenterades av fransmannen Fabrice Barlesi, jämfördes atezolizumab med standardbehandling med docetaxel som andra linjens behandling av patienter med avancerad NSCLC som behandlats med och progredierat på 1-2 tidigare linjer med cytostatika inklusive platinumbaserad sådan. PD-L1-uttryck var inget krav för inklusion men en stratifieringsfaktor, primärt effektmått var OS både i hela studiepopulationen (ITT) och med PD-L1-uttryck ≥ 1 % i tumörceller (TC) eller immunceller (IC). 850 patienter inkluderades och OS i hela populationen var signifikant till fördel för atezolizumab med en median OS på 13,8 månader mot 9,6 månader för docetaxel (HR 0,73, p=0.0003), median OS för PD-L1-uttryck ≥ 1 % (55% av patienterna) var 15,7 månader för atezolizumab mot 10,3 månader för docetaxel (HR 0,74, p=0,0102). Intressant att notera var att median OS för patienter vars tumörer hade ett PD-L1-uttyck <1% också var till signifikant fördel för atezolizumab, 12,6 månader mot 8,9 månader (HR 0,75, p=0,0205). Det sågs ingen skillnad i effekt mellan histologi av skivepiteltyp och icke skivepiteltyp.

NYA INTRESSANTA TKI-STUDIER

Även när det gäller behandling med tyrosinkinasinhibitorer (TKIs) mot Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) och Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) presenterades en del nya intressanta studier. Giorgi Scagliotti från Italien presenterade resultat från fas III-studien ASCEND-5 (abstract LBA42) där ALK-hämmaren ceritinib jämfördes med kemoterapi (pemetrexed eller docetaxel) hos patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC och där tidigare behandling givits med kemoterapi och ALK-hämmaren crizotinib. 231 patienter inkluderades och det primära effektmåttet PFS (blindad oberoende review) uppfylldes till fördel för ceritinib med en median PFS på 5,4 månader jämfört med 1,6 månader (HR 0,49, p<0,001). ORR för crizotinib var 39,1 % mot 6,9 % för kemoterapi (blindad oberoende review), när stabil sjukdom (SD) inkluderades sågs en DCR (disease control rate) på 76,5 % för ceritinib mot 36,2 % för kemoterapi. Data för OS var ännu för prematura men vid data cut-off sågs ännu ingen skillnad i median OS, viktigt att notera i detta sammanhang var den relativt höga andelen patienter (n=75) som senare korsade över till ceritinib vilket kan påverka OS-data. Gastrointestinala biverkningar, inklusive illamående och leverpåverkan, var vanligare vid behandling med ceritinib medan neutropeni uppträdde oftare med kemoterapi.

En annan studie med ceritinib presenterades av Dr Enriqueta Felipe från Spanien (abstract 12080) i vilken patienter med tidigare behandlad men ALK-hämmarnaiv avancerad ALK-positiv NSCLC behandlades med ceritinib. Denna fas II-studie med 124 patienter rapporterade en ORR på 63,7 % och en median PFS på 18,4 månader, intrakraniell respons hos patienter med mätbar intrakraniell sjukdom vid baseline var 61,5 %.

UPPDATERING AV ÖVERLEVNADSDATA

När det gäller EGFR TKIs gav Dr Luis Paz-Ares en intressant uppdatering av överlevnadsdata från fas IIb-studien LUX-Lung 7 där afatinib jämfördes med en annan TKI, gefitinib, i första linjen för avancerad NSCLC positiv för sensitiserande EGFR-mutation. Data för PFS har redan tidigare rapporterats för denna studie och uppdaterade PFS-data visade en signfikant skillnad i HR på 0,74 (p=0,0178) till fördel för afatinib men en närmast identisk median PFS (11,0 månader för afatinib och 10,9 månader för gefitinib). En uppdatering av ett annat primärt effektmått, TTF (time to treatment failure), var också signifikant bättre med afatinib med HR på 0,75 (p=0,0136) och en mediantid på 13,7 månader mot 11,5 månader. OS-data visade ingen signifikant skillnad mellan behandlingarna; median OS 27,9 månader för afatinib och 24,5 månader för gefitinib (HR 0,86, p=0,2580), typ av EGFR-aberration (deletion 19 eller punktmutation L858R) spelade heller ingen roll för dessa resultat. En annan viktig studie som presenterades men som tyvärr utföll negativ var SELECT-1-studien med MEK-hämmaren selumetinib i kombination med docetaxel jämfört med standard kemoterapi med docetaxel i andra linjen hos avancerade NSCLC-patienter med KRAS-mutation. Efter en positiv fas II-studie var förväntningarna höga på den uppföljande fas III-studien. Dr Pasi Jänne från USA hade dock negativt besked i och med att studien inte lyckades att uppfylla det primära effektmåttet PFS (median PFS 3,9 månader med kombinationen mot 2,8 månader med docetaxel, HR 0,93, p=0,44). Inte heller för OS sågs någon skillnad.

SIMON EKMAN, DOCENT VID KAROLINSKA INSTITUTET OCH ÖVERLÄKARE, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, SIMON.EKMAN@KI.SE

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

X Skelettmetastaser?[1,2]

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

X Första tecknen på symtom?[1,2]

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

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

Överväg Xofigo® för att förlänga överlevnaden[1,b]

ALSYMPCA 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 viscerala metastaser. **Farmakoterapeutisk grupp:** V10XX03, radiofarmaceutiska terapeutika, diverse. **Varning och försiktighet:** Diarré, illamående och kräkningar. Xofigo kan ge benmärgssuppression med trombocytopeni och neutropeni varför blodstatus måste kontrolleras före 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 spermatogenesen 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 for 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

L.SE.MKT.04.2016.2194 April 2016 Bilbo & Co

Bayer

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

Xofigo®
radium Ra 223 dichloride
SOLUTION FOR INJECTION

ESMO OCH STÖRSTA NYHETEN OM MALIGNT MELANOM:

Systemisk behandling kan förlänga livet vid hög risk för återfall efter operation

De framsteg som de senaste åren kännetecknat behandlingsutvecklingen vid malignt melanom fortsätter med oförminskad styrka. Den största ESMO-nyheten är att det står klart att systemisk behandling kan förlänga livet för patienter som opererats för malignt melanom med hög risk för återfall. Det skriver docent **Gustav Ullenhag**, expert på malignt melanom, i sitt referat från ESMO som han inleder med resultaten från denna banbrytande studie.

För första gången visade en adjuvant fas III-studie vid malignt melanom signifikant förbättrad OS (LBA2_PR). Över 900 patienter som opererats för malignt melanom i stadium III ingick i studien i vilken ipilimumab gavs i hög dos (10mg/kg), initialt 4 gånger var 3:e vecka och därefter var 3:e månad i upp till 3 år. Studieresultaten presenterades under en presidentsession i en överfull sal. OS i median vid 5 år var 65 % för ipilimumabgruppen mot 54 % för de patienter som fått placebo. Det påpekades att HR var bättre för OS (0.72) än för PFS som delgivits förra året liksom att patienter med ulcererade tumörer tenderade att ha större nytta. I experimentarmen förekom SAE av grad 3-4 i mer än 50 % av fallen, fem patienter dog och fler än hälften behövde avbryta behandlingen. Hög dos av antikroppen och det faktum att patienterna hade ett intakt immunsystem bidrog högst sannolikt till den uttalade toxiciteten. Subgruppen med stadium IIIa hade ingen nytta av adjuvantbehandlingen vilket kan bero på att dessa patienter hade för liten mängd tumörantigen för att ett kliniskt signifikant immunsvar skulle kunna induceras. Innan behandlingen kan blir aktuell i Sverige måste EMA godkänna den och därefter behövs också en nationell bedömning. Vi inväntar med spänning på resultaten från andra adjuvantstudier i vilka värdet av behandling med PD1-hämmare undersökts och också på resultat från studier som kommer att ge svar på hur BRAF-hämmare respektive BRAF- + MEK-hämmare står sig i den postoperativa fasen.

GOD EFFEKT AV IMMUNTERAPI FÖRE KIRURGI

I en liten studie undersöktes per-operativ behandling med CTLA4-blockad och PD1-hämmare för patienter med malignt melanom i stadium III (LBA39). Tio patienter behandlades i varje arm: ipilimumab + nivolumab efter mot före + efter kirurgi. 3/10 av de patienter som fick systemisk behandling före kirurgi svarade med CR och 5 med uttalad PR, för en registrerades SD och för ytterligare en PD. Jämfört med patienter med avancerad sjukdom tycks sannolikheten för ett behandlingssvar med behandling med ipilimumab + nivolumab större men till priset av mer uttalad toxicitet. Till följd av biverkningar kunde bara två patienter få all behandling och de flesta hade ännu ej återhämtat sig helt från dessa.

I fas III-studien COMBI-V randomiserades patienter med avancerat malignt melanom till monoterapi med BRAF-hämmare (vemurafenib) och kombinationsbehandling med BRAF-hämmare (dabrafenib) + MEK-hämmare (trametinib) (LBA40).

För första gången presenterades OS vid 3 år som för patienterna i kombinationsarmen var 45 % i median (mycket lika den grupp som fick BRAF- + MEK-hämmare i COMBI-D-studien som rapporterat 44 %) mot 31 % för de patienter som fått singelbehandling med vemurafenib. Kombinationsbehandlingen ledde till 19 % CR och hälften av patienterna som svarade med CR hade inte progredierat/återfallit efter tre år.

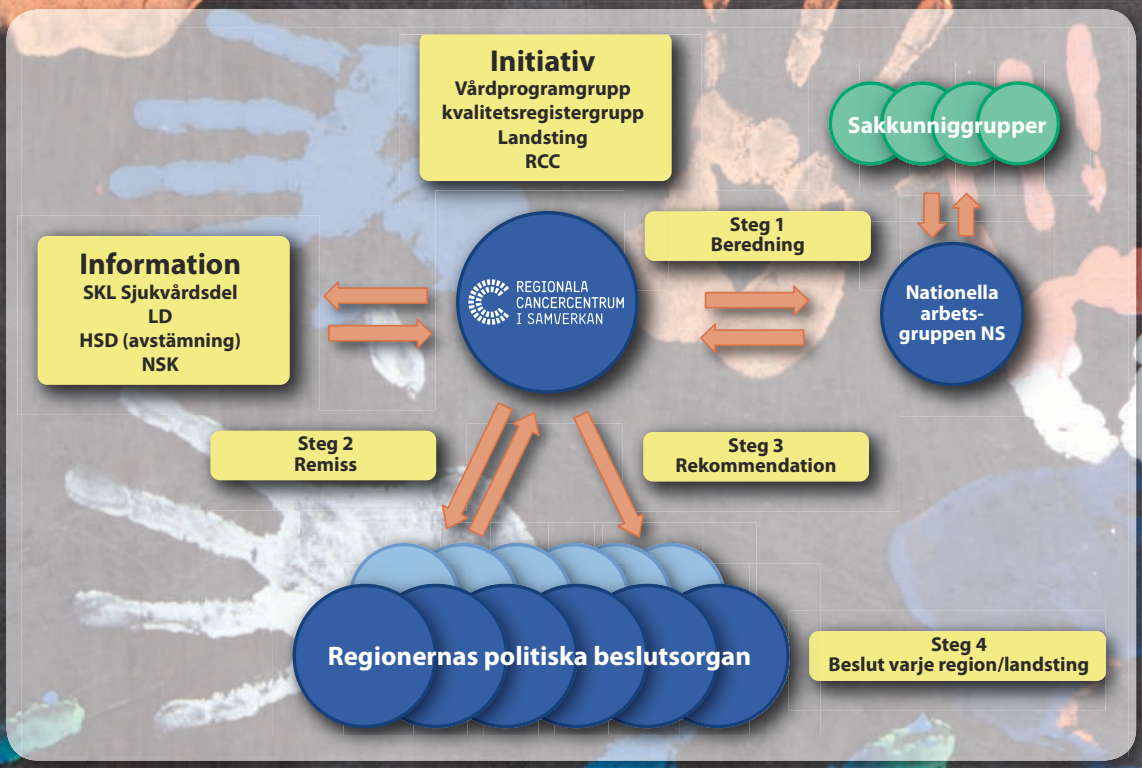
HÖGRE DOS AV IPILIMUMAB GER BÄTTRE EFFEKT

I en fas III-studie lottades över 700 patienter med avancerat malignt melanom mellan hög (drygt tre gånger högre än registrerad dos) och låg dos (den registrerade dosen) ipilimumab och nu presenterades resultaten för överlevnad (Abstract 11060). OS var 16 månader i median för patienterna i högdosarmen vilket var signifikant bättre än de 12 månader som uppmättes för patienterna som fick behandling i etablerad dosering. 34 % av grad 3-4-biverkningar registrerades i högdosgruppen mot 18 % för de patienter som erhöll låg antikroppsdos och livskvaliteten uppmättes följaktligen som sämre för de patienter som fått hög dos ipilimumab. Sammanfattningsvis är fyndet att experimentarmen med hög dos ipilimumab var effektivare än lågdosarmen klart intressant samtidigt som det inte ändrar vår rutinbehandling eftersom PD1-hämmarna tagit över.

Potentiellt registreringsgrundande studier vid avancerad sjukdom som uppmärksammades under mötet var en studie med epakadostat + PD1-hämmare som pågår i Sverige, en studie med talimogenlaherparepvec (T-VEC) + PD1-hämmare och en studie med BRAF- + MEK-hämmare i kombination med PDL1-hämmare. Behandling med epakadostat som är en IDO1-inhibitor har i tidigare studier visat sig vara mycket väl tolerabel och det finns en förhoppning om att IDO1-uttrycket i tumören ska visa sig vara en prediktiv markör för behandlingseffekt. Enzymet som är aktiverat vid cancer kataboliserar tryptofan vilket leder till blockering av T-cellsaktivering och apoptosinduktion av T-celler. Frågan om intratumorala injektioner med T-VEC som uttrycker genen för GM-CSF bör ges i tillägg till PD1-hämmare (pembrolizumab) undersöks i en placebokontrollerad studie. I ”TRILOGY” som kommer att rekrytera 500 patienter undersöks värdet av att addera en PDL1-hämmare till BRAF- + MEK-hämmare. Vemurafenib + cobimetinib ges under en månad varefter hälften får atezolizumab i tillägg. Andra studier undersöker om det är en vinnande strategi att kombinera BRAF- + MEK-hämmarbehandling med PD1- eller PDL-1-hämmare.

GUSTAV ULLENHAG, DOCENT VID UPPSALA UNIVERSITET OCH ÖVERLÄKARE,
ENHETEN FÖR ONKOLOGI, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA,
GUSTAV.ULLENHAG@IGP.UU.SE

RCC i samverkan



Sveriges cancerpatienter får allt fler NATIONELLA VÅRDENHETER

Nivåstrukturering – det vill säga en arbetsfördelning som beskriver vad som ska utföras var och av vem – ska ha sin utgångspunkt i vad som är bäst för patienten. Tillgängligheten till rätt vård på rätt plats utförd av personal med hög och rätt kompetens ska vara lika bra, oavsett var i landet man bor och vilken bakgrund man har. Få och erfarna multidisciplinära team ska behandla många patienter, men ska också svara för kompetensförsörjning och medicinsk utveckling genom att bedriva forskning och utbildning. Högspecialiserad vård kräver dessutom ofta dyra investeringar och behöver användas på ett kostnadseffektivt sätt.

Det nationella arbetet med nivåstrukturering inom cancervården handlar därför om att koncentrera ovanliga och komplicerade åtgärder, det som kallas högspecialiserad vård, till färre ställen i landet än sex. Detta innebär dock inte att samtliga åtgärder vid ett visst tillstånd måste koncentreras till färre och samma enheter. Det handlar snarare om att både centralisera och decentralisera olika delar av patientens vårdkedja.

EN TIDSKRÄVANDE ARBETSMODELL

Den nationella arbetsprocessen startar med att ett antal sakkunniggrupper, under ledning av RCC:s nationella arbetsgrupp, tar fram underlag enligt en särskild mall för nationell nivåstrukturering. Underlaget bedöms av den nationella arbetsgruppen som förbereder ett förslag till RCC i samverkan. Innan RCC i samverkan fattar beslut om att remittera ett förslag till landsting och regioner görs en avstämning med tjänstemannaledningarnas nätverk och sjukvårdsdelegationen på SKL.

Remissen innehåller även en begäran om ansökan om nationell vårdenhet från de landsting som önskar driva en sådan. Efter remissvar tar RCC i samverkan fram en rekommendation om beslut i landsting och regioner.

De frågor som RCC:s arbete med nivåstrukturering väcker är långt ifrån enkla. Arbetet röner därför uppmärksamhet och renderar en del oro och utmanar både professionella och ibland personliga intressen. Argument om att ökad evidens pekar på fördelar med ökad specialisering och större vårdvolymer krockar med befarade negativa konsekvenser inom andra delar av vården och samhället om vissa åtgärder koncentreras. Många upplever en frustration över att införandet av nivåstruktureringen går för långsamt. Å andra sidan finns en osäkerhet inför de förändringar som krävs, bland annat inom akutvården.

Efter nästan fem års arbete kan man dock konstatera att denna arbets- och beslutsprocess, som RCC i samverkan utvecklat tillsammans med landsting och regioner, nu till stora delar har funnit sina former och faktiskt fungerar som en plattform för landsting och regioner att kunna fatta ”gemensamma” beslut.

I slutet av oktober ställde sig ledningarna för landsting och regioner unisont bakom RCC:s senaste rekommendationer om att koncentrera ytterligare tre komplicerade cancerbehandlingar till två sjukhus i landet. Tidigare i år beslutade landstingen att koncentrera sju ovanliga åtgärder inom cancervården till sex sjukhus. Och sedan 1 januari 2015 är kirurgisk behandling med botande syfte vid peniscancer koncentrerad till två sjukhus i landet. Nationella vårdenheter finns efter årsskiftet därmed vid landets samtliga sju universitetssjukhus (se faktaruta).

RCC i samverkan

Planeringen vid de nationella vårdenheter som drar igång den 1 januari är i full gång. Grundläggande är att man etablerar ett nära samarbete mellan de olika nationella vårdenheterna inom respektive område, samt med de regioner som kommer att vara remittenter. Den multidisciplinära bedömningen av patienter som ska remitteras till en nationell vårdenhet sker vid en nationell multidisciplinär konferens (MDK). Inom några områden finns denna redan etablerad, inom andra startar den under senhösten.

SAMVERKAN EN FÖRUTSÄTTNING

Samplaneringen inför starten omfattar också att gemensamt ta fram en presentation av verksamheten med en tydlig beskrivning av hela vårdprocessen, kontakter mellan remitterande enheter och den nationella vårdenheten, aktiva överlämningar, ansvarsfördelningen i vårdkedjan, uppföljning mm. Även om det krävs lokala anpassningar så ska principerna för handläggningen vara desamma för vårdenheter med samma uppdrag.

I regel spelar geografisk närhet stor roll för remitteringsmönster. Det är dock viktigt att betona att samtliga nationella vårdenheter har hela landet som upptagningsområde. För att uppnå bästa möjliga tillgänglighet behövs en koordination mellan de olika vårdenheterna med till exempel en gemensam semesterplanering.

Helt avgörande för framgång är en nära samverkan med remittenter. Här krävs tydliga rutiner för diagnostik, anmälan till nationell MDK, överlämningar, hantering av komplikationer, ansvarsfördelning och rutiner för uppföljning. Erfarenheter från peniscancerområdet visar på behovet av att också ha en regional samordning inom varje sjukvårdsregion, det vill säga även i regioner där man inte har ett nationellt uppdrag. Det handlar om sällsynta diagnoser och åtgärder där erfarenhet av diagnostik, deltagande i nationell MDK och uppföljning kan behöva samlas inom varje region.

Primär utredning och fortsatt uppföljning måste kunna erbjudas på lämpligt sätt i den egna sjukvårdsregionen. Här kan eventuell besvikelse över att inte ha tilldelats ett nationellt uppdrag leda till en minskad motivation att delta i den nationellt samlade verksamheten. De nationella vårdenheterna har uppdraget att skapa bästa möjliga förutsättningar för att bygga en förtroendefull samverkan och arbetsfördelning i vårdkedjan. Hur processen utvecklas ur patientens perspektiv blir därför en viktig del av uppföljningen.

Syftet med att koncentrera dessa delar av den högspecialiserade cancervården är att skapa förutsättningar för ännu bättre behandlingsresultat utifrån ett oftast redan gott utgångsläge. Men det finns också fler förväntningar; bland annat att skapa kreativa miljöer med bättre förutsättningar för forskning, kompetensutveckling och utbildning. Det finns därför gott om utmaningar, men den främsta utmaningen är att skapa en trygg och sammanhållen vårdkedja som i alla delar håller hög kvalitet med god tillgänglighet och trygghet för patienter och närstående. Vi har här stor hjälp av den infrastruktur som utvecklats i cancervården med kontaktsjuksköterskor, aktiva överlämningar, individuella vårdplaner och standardiserade vårdförlopp.

UPPFÖLJNING OCH ÖPPEN REDOVISNING

RCC i samverkan har också uppdraget att 2 år efter införande följa upp hur verksamheten vid de nationella vårdenheterna utvecklas. Uppföljning av struktur, process och resultat kommer att följa en enhetlig mall och uppföljningsdata kommer att redovisas öppet. Mycket av uppföljningsdata ska kunna hämtas från de nationella kvalitetsregistren. Denna del kräver utvecklingsarbete såväl avseende tillägg av patientrapporterade mått som i vissa fall nyetablering eller utvidgning av befintliga register.

REGIONAL NIVÅSTRUKTURERING

Under arbetets gång har det visat sig svårt att helt skilja nationell från regional nivåstrukturering. Sakkunnigrapporterna har uppmärksammat behovet av regional koncentration då det i många fall finns stor spridning inom regionerna av högspecialiserad vård med små volymer per sjukhus. Många efterfrågar nationellt stöd även för regional nivåstrukturering.

RCC i samverkan har därför under 2016 lämnat förslag om regional nivåstrukturering i rekommendationer och remisser. De förslag som lämnas prioriterar att i ett första steg koncentrera den nuvarande, spridda, lågfrekventa verksamheten. Förslagen till regional nivåstrukturering har till största delen tagits emot positivt i regionernas remissvar. Genomförandet av denna regionala nivåstrukturering är en regional angelägenhet och RCC i samverkan planerar att följa upp utvecklingen om två år.

Följande rekommendationer om regional nivåstrukturering till ett sjukhus per sjukvårdsregion har i november skickats till landsting/regioner:

Lever- och gallvägscancer exkl. perihilär cancer: Kirurgisk behandling.

Bukspottkörtel- och periampullär cancer exkl. LAPC: Kurativt syftande kirurgisk behandling.

Äggstockscancer: Primär behandling samt behandling vid progress eller recidiv.

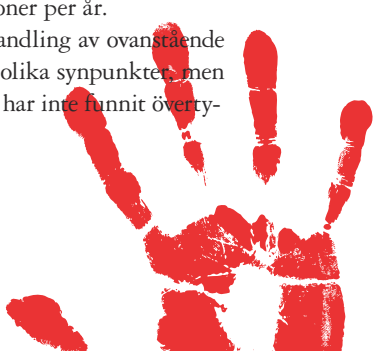
Njurcancer: Kirurgisk behandling av avancerade tumörer såsom tromb i vena cava och/eller överväxt på intilliggande organ.

Urinblåsecancer: kirurgisk behandling med cystektomi.

Därutöver rekommenderas följande:

Njurcancer: Övrig kirurgisk behandling (exkl. kirurgisk behandling av avancerade tumörer med inväxt i vena cava och/eller överväxt på intilliggande organ) utförs vid vårdenheter som utför minst 50 operationer per år.

Vid remissbehandling av ovanstående har framkommit olika synpunkter, men RCC i samverkan har inte funnit övertyg-



gande skäl att ändra förslagen, som nu således kommer att bli rekommendationer.

SÅ FORTSÄTTER ARBETET

Under våren 2017 kommer en utvärdering att ske av den nationella nivåstruktureringen av peniscancer. De erfarenheterna kommer att vara ett bidrag för det fortsatta arbetet med nivåstruktureringen. Ytterligare arbete behövs kring uppföljning. Samtidigt kommer tidigare områden som inte blivit klara att färdigställas och nya initiativ gås igenom för fortsatt arbete.

Genom att arbetet med nationell nivåstrukturering nu utvidgas till flera diagnos- och behandlingsområden läggs ännu en pusselbit i strävan att utveckla cancervården utifrån intentionerna i den nationella cancerstrategin.

Mer om nivåstrukturering finner du på **http://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/nivastrukturering/**

GUNILLA GUNNARSSON

STEFAN RYDÉN

BESLUTADE ÅTGÄRDER

Analcancer
Radiokemoterapi i botande syfte (1 jan 2017)
Kirurgi i botande syfte (1 jan 2017)

Cancer i bukhinnan
CRS/HIPEC vid spridd cancer (1 jan 2017)

Malignt melanom
Isolerad hyperterm perfusion (1 jan 2017)

Matstrupscancer
Kirurgi vid definierade ovanliga tillstånd (1 jan 2017)

Peniscancer
Kirurgi i botande syfte (1 jan 2015)

Vulvacancer
Kirurgisk och onkologisk behandling i botande syfte (1 jan 2017)

REKOMMENDERADE ÅTGÄRDER

Bukspottkörtelcancer
Kirurgi i botande syfte vid lokalt avancerad cancer (1 nov 2017)

Gallvägscancer
Kirurgi i botande syfte vid perihilära gallvägstumörer (1 nov 2017)

Testikelcancer
Retroperitoneal lymfkörtelutrymning (1 nov 2017)

BESLUTADE NATIONELLA VÅRDENHETER OCH UPPDRAG

Akademiska sjukhuset
- Radiokemoterapi i botande syfte vid analcancer
- CRS/HIPEC vid spridd cancer i bukhålan

Karolinska Universitetssjukhuset
- Kirurgi vid matstrupscancer, definierade ovanliga tillstånd
- CRS/HIPEC vid spridd cancer i bukhålan
- Kirurgisk och onkologisk behandling i botande syfte vid vulvacancer

Norrlands universitetssjukhus
- Radiokemoterapi i botande syfte vid analcancer

Sahlgrenska Universitetssjukhuset
- Radiokemoterapi i botande syfte vid analcancer
- CRS/HIPEC vid spridd cancer i bukhålan
- Kirurgisk och onkologisk behandling i botande syfte vid vulvacancer
- Kirurgi i botande syfte vid analcancer
- Isolerad hyperterm perfusion vid malignt melanom

Skånes universitetssjukhus
- Radiokemoterapi i botande syfte vid analcancer
- CRS/HIPEC vid spridd cancer i bukhålan
- Kirurgi vid matstrupscancer, definierade ovanliga tillstånd
- Kirurgisk och onkologisk behandling i botande syfte vid vulvacancer
- Kirurgi i botande syfte vid analcancer
- Kirurgi i botande syfte vid peniscancer

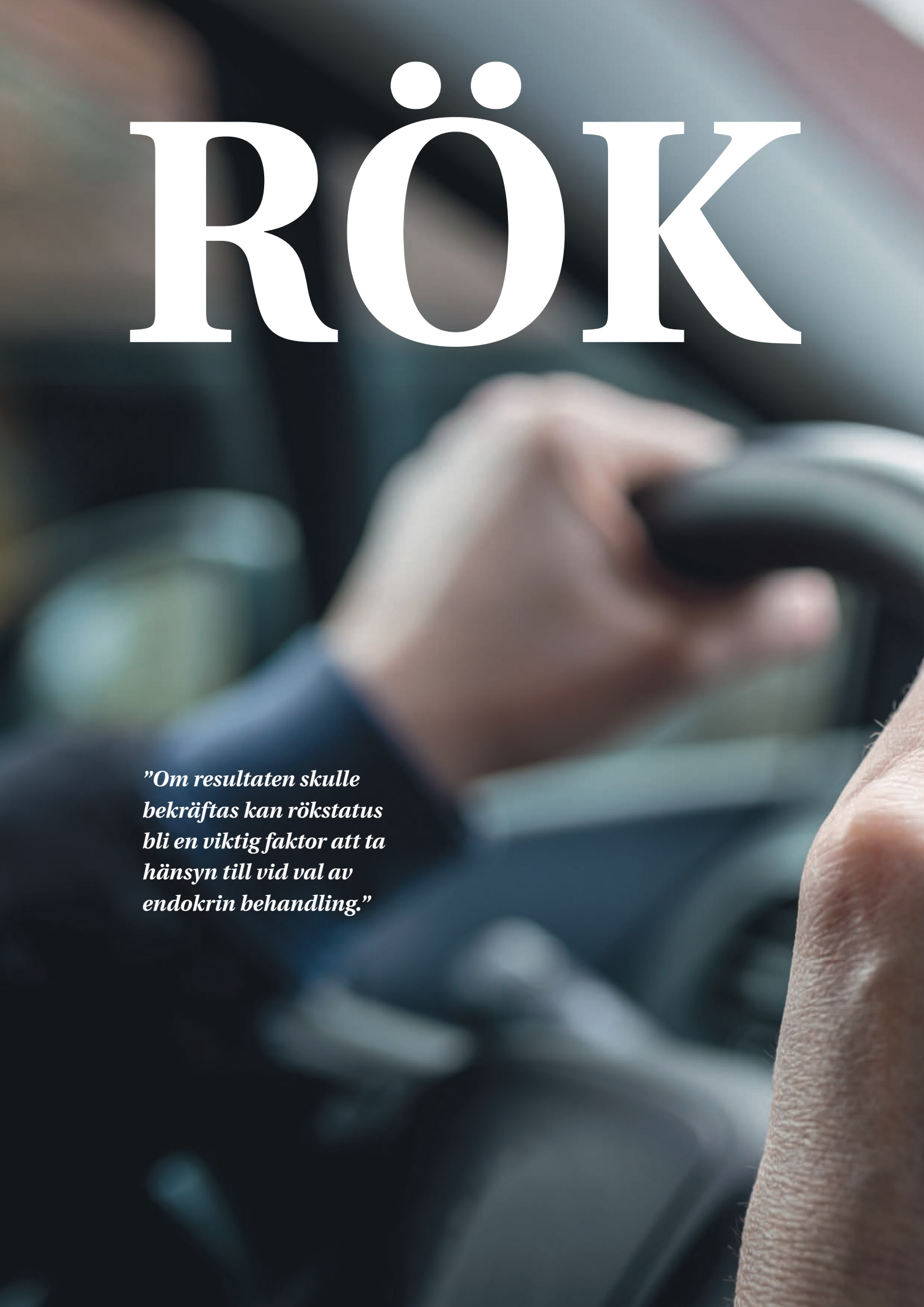
Universitetssjukhuset Linköping
- Kirurgisk och onkologisk behandling i botande syfte vid vulvacancer

Universitetssjukhuset Örebro
- Kirurgi i botande syfte vid peniscancer
- Rekommenderade nationella vårdenheter och uppdrag

Karolinska Universitetssjukhuset
- Kirurgi i botande syfte vid lokalt avancerad pankreas- och periampullär cancer
- Kirurgi i botande syfte vid perihilära gallvägstumörer
- Retroperitoneal lymfkörtelutrymning vid testikelcancer

Sahlgrenska Universitetssjukhuset
- Kirurgi i botande syfte vid lokalt avancerad pankreas- och periampullär cancer
- Kirurgi i botande syfte vid perihilära gallvägstumörer
- Retroperitoneal lymfkörtelutrymning vid testikelcancer

RÖK



”Om resultaten skulle bekräftas kan rökstatus bli en viktig faktor att ta hänsyn till vid val av endokrin behandling.”

NING
kopplas till ökad risk för återfall
hos endokrint
behandlade
för bröstcancer

Rökare som fått behandling med aromatashämmare hade tre gånger högre risk att få tillbaka bröstcancern jämfört med icke-rökare som fått samma behandling. Det skriver AT-läkare **Mia Persson**, professor **Christian Ingvar** och docent **Helena Jernström** i en sammanfattning av en studie som gjorts i samarbete mellan forskare, onkologer och kirurger vid Lunds universitet och Skånes universitetssjukhus i Lund. Studien har uppmärksammats för att den visar att rökning kan hämma vanlig behandling mot bröstcancer.

Bröstcancer är den vanligaste cancern bland kvinnor världen över. Varje år diagnostiseras omkring 8 000 kvinnor med bröstcancer bara i Sverige. Under de senaste 30 åren har bröstcancermortaliteten sjunkit, sannolikt mycket tack vare att man oftare upptäcker sjukdomen i ett tidigt stadium och att behandlingsmöjligheterna har förbättrats. Trots detta är det fortsatt runt 1 400 kvinnor som årligen avlider till följd av sjukdomen i Sverige. Det är av stort intresse för de insjuknade kvinnorna att man undersöker de livsstilsfaktorer som kan påverkas och som eventuellt kan ge en bättre prognos. En sådan potentiellt påverkbar livsstilsfaktor är rökning. Cirka 11 procent av kvinnorna i Sverige röker dagligen och ytterligare 9 procent röker ibland[1]. Cigarettrök innehåller mer än 7 000 kemikalier där 69 är kända carcinogener[2].

Flera studier har undersökt sambandet mellan rökning och bröstcancerprognos[3-5]. Rökning är associerat med en ökad generell mortalitet. Sambandet mellan rökning och bröstcancerspecifik överlevnad eller sjukdomsfri överlevnad är dock mera oklart.

Operation tillsammans med strålning, kemoterapi och endokrin terapi är alla vanliga behandlingsformer vid bröstcancer. I dagsläget är kunskaperna om hur rökning påverkar svaret på olika typer av behandling vid bröstcancer begränsade. Rökning påverkar responsen negativt vid strålning och kemoterapi vid andra cancerformer. Vid Skånes universitetssjukhus i Lund rekommenderas numera alla patienter att sluta röka i samband med strålbehandling.

”Vår forskargrupp ville undersöka hur rökning påverkar frekvensen av återfall i bröstcancer vid olika typer av bröstcancerbehandlingar.”

Endokrin terapi i form av tamoxifen (TAM) eller aromatashämmare (AI) är en av de mest effektiva behandlingarna vid östrogenreceptorpositiv bröstcancer, som utgör majoriteten av alla bröstcancerfall. TAM fungerar som en komparativ antagonist till östrogenreceptorn i bröstvävnad och blockerar därmed östrogenets proliferativa effekt. AI hämmar bildningen av endogent östrogen hos postmenopausala kvinnor genom att inhibera eller inaktivera aromatas, enzymet som omvandlar androgener till östrogen i fettväv.

Rökning har anti-östrogena effekter och ger en minskning av de endogena östrogennivåerna[6]. Cigaretter innehåller dock även nikotin och tobaksalkaloider som visat sig inhibera östrogensyntesen via aromatasenzymet vid in vitro-testning[7]. Rökning är även associerat med ökade nivåer av Prostaglandin E2-metaboliter i urinen vilket är associerat med inflammation och har visat sig mediera aromatasaktivering[8]. Nettoeffekten av rökning på aromatasaktiviteten skulle således kunna variera mellan olika kvinnor.

STUDERA RÖKNING OCH ÅTERFALL

Vår forskargrupp ville undersöka hur rökning påverkar frekvensen av återfall i bröstcancer vid olika typer av bröstcancerbehandlingar. Arbetet resulterade i en artikel nyligen publicerad i tidskriften British Journal of Cancer[9]. Resultaten visar att rökare som fick behandling med AIs hade sämre prognos än icke-rökare som fick samma behandling. Hos patienter som behandlades med TAM sågs däremot inte samma association mellan rökning och prognos.

Resultaten bygger på data från den så kallade BC-blodstudien som är en pågående prospektiv kohortstudie designad för att utforska genetiska och icke-genetiska faktorers samband med prognos och behandlingsrespons hos bröstcancerpatienter. Artikeln grundar sig på data från 1 065 kvinnor i alla åldrar diagnostiserade med en första bröstcancer mellan åren 2002 och 2012 vid Skånes uni-

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

Komposition*

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

Indikation*

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

Dosering och administreringssätt*

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

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

Kontraindikationer*

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Varningar*

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

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

Nedsatt njurfunktion:

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

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

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

Hjälpämne: innehåller laktos.

Interaktioner*

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

Fertilitet, graviditet och amning*: rekommenderas ej

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

Framföra fordon och använda maskiner*

Utmattning, svindel eller sjukdomskänsla kan förekomma.

Biverkningar*

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

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

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

Överdosering*

Egenskaper*

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

Förpackningstyp*

Varje förpackning innehåller 20, 40 eller 60 filmdragerade tabletter.

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

Senast godkända SPC: April 2016

Övrig information. R_x, F. *Vänligen se www. Fass.se för ytterligare information och priser

▼ 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.
Biverkningar rapporteras till: Läkemedelsverket, Box 26751, 751 03 Uppsala, www.lakemedelsverket.se

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

SERVIER TAIHO TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

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

M-PRO-16-LON-046-PF 2016 November

NYTT läkemedel

för patienter med tidigare behandlad mCRC

Ge tid för fler betydelsefulla ögonblick

Lonsurf®

trifluridin/tipiracil

Ändra berättelsen om tidigare behandlad mCRC

versitetssjukhus i Lund. Medianåldern var 61 år. Patienter som fick neoadjuvant behandling exkluderades. De inkluderade patienterna fick fylla i ett frågeformulär vid ett preoperativt besök. Därefter följde man upp med ytterligare frågeformulär vid 3-6 månader, 1, 2, 3, 5, 7, 9 samt 11 år postoperativt. I frågeformuläret fanns frågor om bland annat medicinering, reproduktionsanamnes, rök- och alkoholvanor. I uppföljningsformulären/enkäterna fanns även frågor om adjuvant behandling. Anthropometriska uppgifter såsom längd, vikt, midje- och höftmått samt bröstvolym mättes av en forskningssjuksköterska.

De patienter som antingen hade uppgett att de var rökare eller feströkare alternativt hade rapporterat att de rökt mer än 0 cigaretter under den senaste veckan klassades som rökare. Av de 1 065 patienterna var 223 (21 %) definitionsmässigt rökare preoperativt.

”Vad vi vet har denna association mellan rökning och en sämre prognos hos AI-behandlade patienter ej rapporterats tidigare.”

INSAMLING AV INFORMATION

Information om tumörkarakteristika såsom tumörstorlek, lymfengagemang, histologisk grad samt tumörreceptorstatus samlades in från PAD-svar. Information om bröstcancerhändelser – definierade som antingen ett lokalt eller regionalt återfall, ny bröstcancer eller fjärrmetastaser och död oavsett orsak – hämtades från journaler, PAD-svar, regionala tumörregistret och befolkningsregister. Information om givna behandlingar fram till en eventuell bröstcancerhändelse hämtades från frågeformulären samt från journaler.

Studien var en observationsstudie och patienterna fick behandling enligt gällande vårdprogram.

Patient- och tumörkarakteristika analyserades i relation till rökstatus preoperativt. Rökarna var generellt yngre, vägde mindre, hade lägre BMI och mindre total bröstvolym. De hade även färre barn, var yngre då de fick sitt första barn och hade oftare tagit p-piller. Tumörkarakteristika var lika mellan rökare och icke-rökare förutom att rökarna oftare hade hormonreceptornegativa tumörer.

Respons till given behandling, mätt i risk för bröstcancerhändelser, analyserades även i förhållande till preoperativ rökstatus hos sammanlagt 1 016 patienter med invasiv bröstcancer. Uppföljningstiden räknades från tiden för inkludering i studien till en första bröstcancerhändelse, död oavsett orsak eller sista uppföljning för patienter som levde och ej hade drabbats av recidiv per 1 juli 2014.

Patienterna följdes upp till 11 år och medianuppföljningstiden var 5,1 år. Bland de 1 016 patienterna som inkluderades i uppföljningen konstaterades 122 bröstcancerhändelser varav 76 patienter fick fjärrmetastaser. Totalt dog 97 patienter under uppföljningstiden och 39 av dessa hade då ingen rapporterad bröstcancerhändelse.

För att utvärdera om preoperativ rökstatus var representativ för rökstatus även senare under behandlingen studerades den rapporterade rökstatusen vid 3-6 månader samt 1 år postoperativt. Mindre än 1 procent av de preoperativa icke-rökarna rapporterade rökning vid 3-6-månaders- alternativt 1-årsvisiten, medan cirka 10 procent av de preoperativa rökarna rapporterade att de ej rökte vid uppföljningsvisiterna. En majoritet av patienterna bytte sålunda inte rökstatus under första året efter bröstcanceroperation.

Generellt fann vi ingen signifikant association mellan preoperativ rökning och risk för bröstcancerhändelser. Rökning var associerat med en 2 gånger ökad risk för död oavsett orsak. Ingen association kunde observeras mellan rökning och risk för bröstcancerhändelser bland de 257 cellgiftsbehandlade patienterna. Bland de 639 strålbehandlade patienterna såg vi en tendens (P=0.08) mot en ökad risk för bröstcancerhändelser hos rökarna.

SÄMRE PROGNOS MED AI

Analyserna av överlevnad i relation till endokrin behandling begränsades till de 891 patienterna med östrogenreceptorpositiva tumörer. Bland yngre patienter (<50 år) fann vi ingen signifikant association mellan rökning och prognos varken hos de patienter som fått TAM eller de som fått AI.

Bland de 309 AI-behandlade patienterna (≥ 50 år) var rökning däremot signifikant associerat med en trefaldigt ökad risk för bröstcancerhändelser (P=0.005) fyrfaldigt ökad risk för fjärrmetastaser (P=0.002) och trefaldig ökad risk för död (P=0.003). Detta sågs inte i motsvarande äldre grupp som behandlats med TAM (408 patienter, ≥ 50 år), se figur 1 och 2. Tendensen till ökad risk för bröstcancerhändelse hos kvinnor som fått strålbehandling var begränsad till den grupp som även fått AI där rökarna hade en fyrfaldigt ökad risk för bröstcancerhändelse, medan ingen ökning sågs i gruppen som fått strålbehandling men inte AI-behandling (ı=0.94).

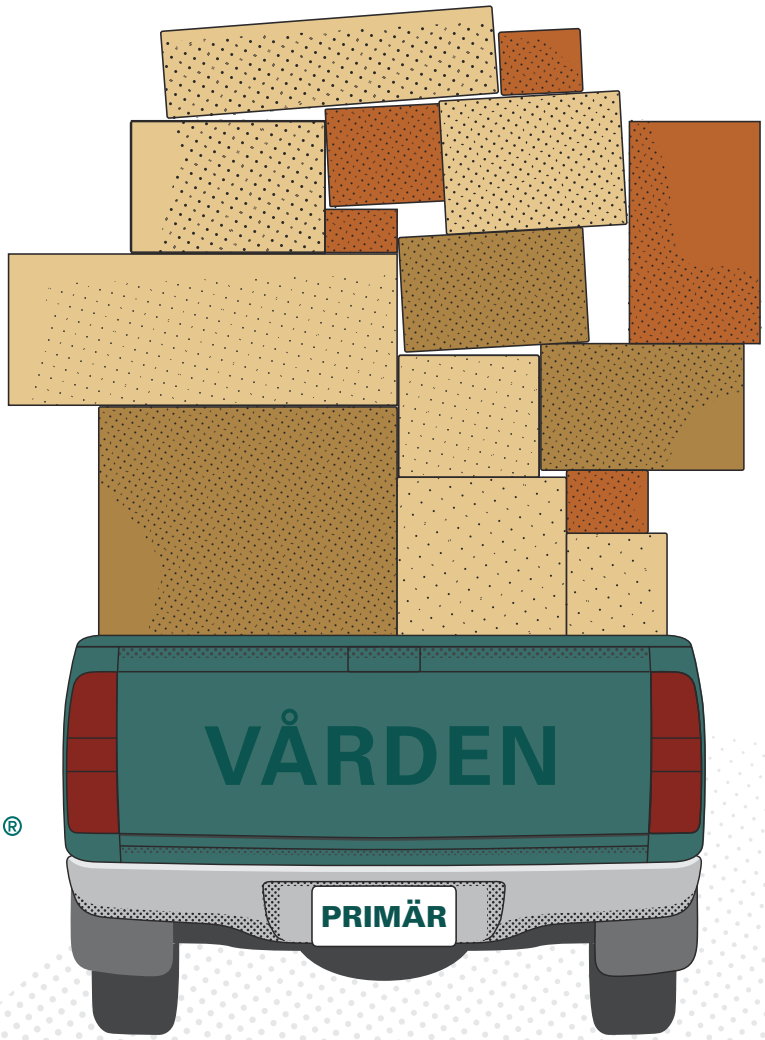
Vad vi vet har denna association mellan rökning och en sämre prognos hos AI-behandlade patienter ej rapporterats tidigare. Vi kan i nuläget bara spekulera kring vilka de bakomliggande mekanismerna skulle kunna vara. Rökarna skiljde sig signifikant från icke-rökarna vad gällde flera olika patientkaraktäristika, bland annat antropometriska faktorer. Det är möjligt att dessa, och även andra faktorer som inte undersöktes i den aktuella studien men som är associerade med rökning, skulle kunna förklara våra resultat. Rökning var även associerat med högre frekvens av hormonreceptornegativa tumörer vilket kan ha påverkat resultatet.

Nikotin och tobakalkaloider har visats kunna inhibera östrogensyntesen via aromatasenzymet in vitro. Tumörer som uppkommit/utvecklats hos rökare kanske redan har en större resistens mot AI.

AV BELASTA

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]



Pamorelin®
triptorelin

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 oupptäckt 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 sjukdomssymtomen 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 QTförlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, bör förskrivare 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.

IPSEN
Innovation for patient care

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

TRI-SE-000009

”Eftersom få patienter slutade röka visar studien att bröstcancerpatienter som röker behöver mer stöd och uppmuntran för rökavvänjning, då det alltid lönar sig.”

Studiedata omfattar tyvärr inga data om tidigare rökvanor åren före operation och därför gick det inte att bedöma om det var rökstatus under behandlingen eller under utvecklingen av tumören som var avgörande. Om tumörerna hos rökarna redan är AI-resistenta skulle dessa patienter kunna rekommenderas ta TAM istället då rökning ej var associerat med sämre prognos för TAM-behandlade patienter.

BÖR FÅ STÖD FÖR RÖKSTOPP

Rökning skulle även kunna interagera med behandling via uppreglering av cytochrome P450 enzymer såsom CYP1A2 som är involverad både i metabolismen av östrogen och AIs[10]. Rökarna hade en något kortare duration av endokrin behandling, även detta skulle delvis kunna förklara våra resultat[11]. Dock förklarar det inte varför inte samma association mellan rökning och prognos sågs hos patienterna behandlade med TAM.

Sammanfattningsvis kunde vi konstatera att preoperativ rökning i vårt patientmaterial var associerat med en ökad risk för bröstcancerhändelser och fjärrmetastaser bland AI-behandlade patienter. Då enbart en liten del av patienterna slutade att röka var det inte möjligt att utvärdera effekten av rökstopp. Resultaten bör bekräftas i ett större oberoende material där även effekten av rökstopp utvärderas innan fynden kan ges klinisk relevans. Eftersom få patienter slutade röka visar studien att bröstcancerpatienter som röker behöver mer stöd och uppmuntran för rökavvänjning, då det alltid lönar sig. Om resultaten skulle bekräftas kan rökstatus bli en viktig faktor att ta hänsyn till vid val av endokrin behandling.

REFERENSER

1. Public Health Agency of Sweden (Folkhälsomyndigheten). Tobaksvanor tidsserier och regionala resultat 20132013 [cited 2014 December 11]: Available from: http://www.folkhalsomyndigheten.se/amnesomraden/statistik-och-undersokningar/enkater-och-undersokningar/nationella-folkhalsoenkaten/levnadsvanor/tobaksvanor/

2. United States Department of Health and Human Services. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA)2010.

3. Manjer J, Andersson I, Berglund G, Bondesson L, Garne JP, Janzon L, et al. Survival of women with breast cancer in relation to smoking. Eur J Surg. [Comparative StudyResearch Support, Non-U.S. Gov't]. 2000 Nov;166(11):852-8.

4. Holmes MD, Murin S, Chen WY, Kroenke CH, Spiegelman D, Colditz GA. Smoking and survival after breast cancer diagnosis. International journal of cancer. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Jun 15;120(12):2672-7.

5. Passarelli MN, Newcomb PA, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Titus LJ, Egan KM, et al. Cigarette Smoking Before and After Breast Cancer Diagnosis: Mortality From Breast Cancer and Smoking-Related Diseases. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016 Apr 20;34(12):1315-22.

6. Baron JA. Smoking and estrogen-related disease. Am J Epidemiol. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 1984 Jan;119(1):9-22.

7. Barbieri RL, Gochberg J, Ryan KJ. Nicotine, cotinine, and anabasine inhibit aromatase in human trophoblast in vitro. J Clin Invest. [In Vitro Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1986 Jun;77(6):1727-33.

8. Subbaramaiah K, Morris PG, Zhou XK, Morrow M, Du B, Giri D, et al. Increased levels of COX-2 and prostaglandin E2 contribute to elevated aromatase expression in inflamed breast tissue of obese women. Cancer Discov. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 Apr;2(4):356-65.

9. Persson M, Simonsson M, Markkula A, Rose C, Ingvar C, Jernström H. Impacts of smoking on endocrine treatment response in a prospective breast cancer cohort. British journal of cancer. 2016 Jul 26;115(3):382-90.

10. Simonsson M, Veerla S, Markkula A, Rose C, Ingvar C, Jernström H. CYP1A2--a novel genetic marker for early aromatase inhibitor response in the treatment of breast cancer patients. BMC cancer. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2016;16:256.

11. Markkula A, Hietala M, Henningson M, Ingvar C, Rose C, Jernström H. Clinical profiles predict early nonadherence to adjuvant endocrine treatment in a prospective breast cancer cohort. Cancer Prev Res (Phila). [Evaluation Studies Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 May;5(5):735-45.

MIA PERSSON, AT-LÄKARE, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER I LUND, ONKOLOGI OCH PATOLOGI, LUNDS UNIVERSITET, MIA.ME.PERSSON@GMAIL.COM

CHRISTIAN INGVAR, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER I LUND, KIRURGI, LUNDS UNIVERSITET OCH SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, LUND, CHRISTIAN.INGVAR@MED.LU.SE

HELENA JERNSTRÖM, DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER I LUND, ONKOLOGI OCH PATOLOGI, LUNDS UNIVERSITET, HELENA.JERNSTROM@MED.LU.SE

FOTO: OLLE DAHLBÄCK

SE1603445248

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.

NOVARTIS
ONCOLOGY

Novartis Sverige AB, Box 1150, 183 11 TÄBY. Tel 08-732 32 00. Fax 08-732 32 01. www.novartis.se

Karolinska Hematology
– *gedigen uppdatering av state*

I början av september samlades hematologer och onkologer för Karolinska Hematology Seminar. Syftet är att ge en uppdaterad överblick av det senaste inom en rad hematologiska områden – i ett komprimerat forum.

Vackra Rånäs Slott samlade deltagarna till årets Karolinska Hematology Seminar som öppnades av professor Magnus Björkholm.

Seminar *of the art*

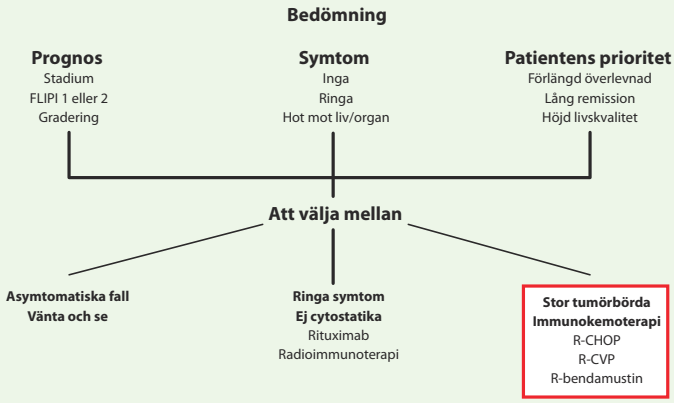
Professor Magnus Björkholm, Karolinska Institutet, hälsade alla välkomna. Han uttryckte sin förhoppning att mötet ska vara ett forum för utbyte av erfarenheter. Dessutom inbjöds deltagarna att vara med och bidra till utformningen av kommande års program.

Dagen började med en uppdatering kring indolenta lymfom med professor Martin Dreyling, verksam vid universitetssjukhuset i München.

Behandling av indolenta lymfom är ett komplicerat område. I gruppen ingår ett flertal diagnoser, bland annat MCL, HCL, MALT och Mb Waldenström men fokus lades vid follikulära lymfom som utgör cirka en fjärdedel av alla lymfom. Medianålder vid diagnos är 60-65 år. Majoriteten diagnostiseras sent och har då avancerad sjukdom. Medianöverlevnad är 15 till 20 år och numera kanske ända upp till 25 år, förklarade han.

– Om ni ska ta med er något från denna föreläsning så är det de kommande ESMO-riktlinjerna, förklarade Martin Dreyling.

Första linjens behandling vid follikulärt lymfom
En terapeutisk algoritm



Figur 1: ESMO-riktlinjer för första linjens behandling av follikulära lymfom. Dreyling M et al. Newly Diagnosed and Relapsed Follicular Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines, Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v83–v90, 2016).

Professor Martin Dreyling, universitetssjukhuset i München, uppdaterade lyssnarna om indolenta lymfom och uppmanade till uppmärksamhet på de nya ESMO-riktlinjerna.

Föreläsningens fokus var ESMO-riktlinjerna (European Society for Medical Oncology) som nu har publicerats (figur 1). De utgör en terapeutisk algoritm där prognos, grad av symtom samt patientens preferenser/prioriteter utgör hörnstenar i bedömningen av sjukdomen. Utifrån bedömning, finns angivna behandlingsalternativ. Kortfattat innebär det att vid asymtomatisk sjukdom utan tumörbörda är regeln att avvakta. Vid få symtom anges rituximab och radioimmunoterapi som behandlingsalternativ. Vid tung tumörbörda är den rekommenderade behandlingen cytostatika i kombination med rituximab och därefter underhållsbehandling med rituximab som monoterapi.

BEHANDLING AV FOLLIKULÄRA LYMFOM

ESMO ger inte preferens för någon enskild form av cytostatikabehandling. De tydliggör dock att R-FM tillhör andra linjens behandling då det medför en något högre risk för sekundära maligniteter. I diskussion med deltagarna får Martin Dreyling fram att det är bendamustin som används mest frekvent i klinisk praxis. Det är ett gammalt läkemedel som började användas redan på 60-talet men som på grund av problem i tillverkningsprocessen togs ur produktion för att sedan återigen tas i produktion. Bendamustin är en bifunktionell molekyl med en oerhört kritisk doseringsprofil. Man bör inte överskrida 90 mg/m2. I USA används upp emot 120 mg/m2, vilket enligt Martin Dreyling inte är att rekommendera.

I jämförelse med R-CHOP och R-CVP sjunker T-cellerna mer vid behandling med bendamustin. Det finns data som visar att denna sänkning kan kvarstå i sex månader till ett år eller kanske till och med längre. Detta är anledningen till att dosering över 90 mg/m2 inte är att rekommendera. Likaså ska antalet cykler också begränsas; vanligtvis ges fyra till sex cykler. För äldre sänks ofta dosen till 70 mg/m2. Vid behandling med R-CHOP sker initialt en påverkan på lymfocyterna, men där sker oftast en mycket snabbare återhämtning.

– Det finns starkt vetenskapligt stöd för rituximab som underhållsbehandling efter immunokemoterapi, dock inte i form av randomiserade studier efter BR induktion, förtydligade han.

Sammanfattningsvis, om man jämför R-CHOP med bendamustin är effekten likvärdig men bendamustin tolereras bättre av patienterna – givet att strikta doseringsgränser hålls. Som kuriosa nämns att de första patienterna som fick bendamustin fick endast en till två cykler och därefter underhållsbehandling med rituximab och då såg man i flera fall påtaglig effekt av induktionsbehandlingen. Således bör fyra cykler för de flesta vara fullt tillräckligt.

I klinisk praxis får uppemot tre fjärdedelar av alla patienter med follikulärt lymfom som ska behandlas med cytostatikabehandling bendamustin. Siffran för B-KLL är liknande. Martin Dreyling berättade att efter tre till fyra år kan man behandla med bendamustin en andra gång vid eventuella återfall. Det ges till dem som tidigare har fått R-CHOP.

Baserat på klinisk erfarenhet med bendamustin, menar han att man kanske kan skönja en marginell ökning av sekundära maligniteter om man ser till cirka 1 000 patienter. Vid indolenta lymfom som har gått över i blastisk form eller näst inpå, är R-CHOP den behandling som rekommenderas. Finns det tecken till transformation är budskapet att R-CHOP är att föredra.

Det finns en del belägg för att R-CVP är något mindre effektivt än R-CHOP. Det står dock klart att de som har mest nytta av underhållsbehandling med rituximab är de som initialt svarar bäst på induktionsbehandlingen oavsett typ av induktionsbehandling.

FLERTALET GENER INBLANDADE

Därefter fick deltagarna ta del av en intressant exposé över genetik i frågan. Det målades fram en komplex bild där flertalet gener är involverade. Det kan sammanfattas med att det går att i viss mån identifiera genetisk riskprofil för de med hög risk. I nuläget så påverkar det inte utformningen av riktlinjer, men i framtiden är det mycket möjligt att det kommer att göra det.

En kort överblick kring substanser i studier för behandling av indolenta lymfom gavs mot slutet av föreläsningen där data för flera av dessa kommer att presenteras den närmaste tiden. Däribland nämndes CD20-antikroppen obinutuzumab, BTK-hämmaren ibrutinib, proteasomhämmaren bortezomib samt BCL-2 hämmaren venetoclax.

MDS EN MÅNGFACETTERAD SJUKDOM

Direkt efter lunch hälsade professor Lionel Adés deltagarna välkomna för en uppdatering kring myelodysplastiskt syndrom, MDS. Lionel Adés är verksam vid sjukhuset Saint Louis i Paris.

Klassificering av MDS är ett komplicerat kapitel vilket tydliggjordes av en genomgång av WHO:s olika indelningar under årens lopp. Lionel Adés påpekade att namnbyten och förändringar i klassificering i viss mån komplicerar tolkningen av studier.

Kunskap kring etiologi för MDS pekar ut cytostatikabehandling, strålning och vissa miljöfaktorer som möjliga agens. Det finns även en viss ärftlig komponent men det kan påvisas i kanske två till tre procent av alla MDS-fall. Till exempel är mutation i DDX41 associerad med MDS.

Bilden av MDS framstår som än mer mångfacetterad när genetiska avvikelser vid MDS presenteras. Det rör sig om 111 gener som man funnit i 838 patienter. Det är så pass många varianter av mutationer att det är svårt att veta vilken gen som gör vad (figur 2).

Vissa huvudfunktioner har dock kunnat identifieras bland generna. Bland annat vet vi idag att en del av generna är involverade i DNA-metylering. Intressant är att vid sekundär akut myeloisk leukemi, AML, och likaså vid MDS finns ett

Mutationsfrekvens

Gen	N	%
TET2	90	21%
ASXL1	63	14%
RUNX1	38	9%
TP53	33	8%
EZH2	28	6%
NRAS	16	4%
JAK2	13	3%
ETV6	12	3%
CBL	10	2%
IDH2	9	2%
NPM1	8	2%
IDH1	6	1%
KRAS	4	<1%
GNAS	3	<1%
PTPN11	3	<1%
BRAF	2	<1%
PTEN	1	<1%
CDKN2A	1	<1%

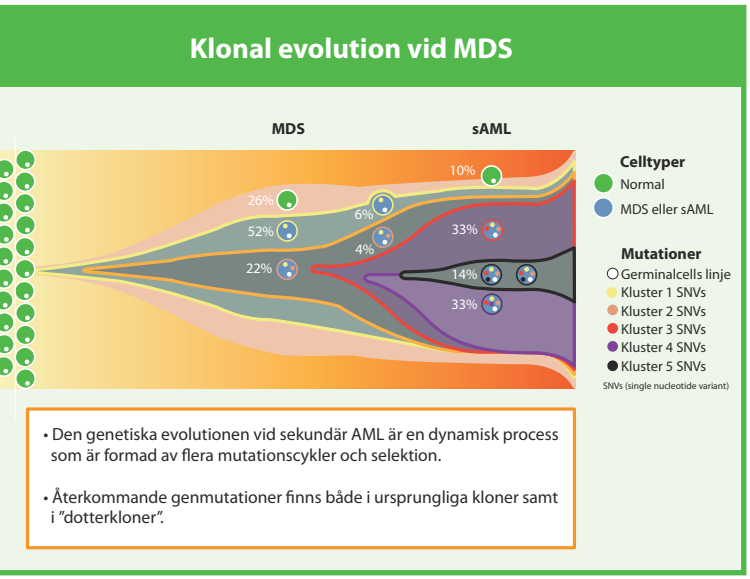
51 procent av patienter med MDS hade åtminstone en identifierad mutation.

52 procent av patienter utan detekterbar sjukdom hade åtminstone en mutation.

Figur 2: Förekomst av mutationer vid MDS.

metyleringsmönster som skiljer sig från det som man ser vid primär AML. Andra gener är kopplade till histoner, splicing, transkriptionsfaktorer, tyrosinkinaser etc.

Professor Lionel Adés, verksam vid sjukhuset Saint Louis i Paris, har MDS som specialområde och konstaterade återigen att klassificering av MDS är ett komplicerat kapitel.



Figur 3: Vid MDS sker en evolution av mutationer.

Genetiska mutationer ökar med stigande ålder. Lionel Adés berättade att mutationer även finns hos de som inte har någon hematologisk sjukdom; något som försvårar gränser vid fastställande av diagnos. Det är dock klarlagt/klart att mutationer ökar risken för utveckling av hematologisk malignitet. Samtidigt har man inte funnit någon genetisk mutation i knappt hälften av alla fall av MDS – och då är frågan vad som driver utvecklingen av sjukdomen?

Lionel Adés beskrev att vid MDS sker en klonal evolution, en dynamisk process med multipla cykler av mutationer där det bildas flera olika sub-kloner. Detta kan vara en del av förklaringen till varför MDS är så svårt att behandla (figur 3).

För att möjliggöra bedömning av sjukdomen används det så kallade "International Prognostic Scoring System". Detta har använts under de senaste 20 åren och är värdefullt inte minst för forskning. Samtidigt finns nu ny cytogenetisk klassificering där man satt mutationer i relation till överlevnad och övergång till AML. Det finns ett nytt klassificeringssystem vid namn IPSS-R där man vägt in cytogenetiken i det ursprungliga klassificeringssystemet. Sammantaget i detta system tas hänsyn till blaster, HB, ANC, trombocyter och cytogenetik.

Intressant, påpekade Lionel Adés, är att man med denna indelning kan hitta de individer med högre risk för AML-transformation och då möjliggöra påbörjan av behandling i tidigt skede.

– Ju fler mutationer desto sämre prognos och högre sannolikhet för att utveckla AML. Cytogenetiken har också identifierat en mutation, SF3B1, som är associerad med god prognos.

Det nya klassificeringssystemet IPSS-R, används inte kliniskt av Lionel Adés, bortsett från enstaka fall. Det används i nuläget framförallt i forskningssammanhang. Frågan är om de som verkar ha en högrisk MDS avseende framtida transformation till AML bör få transplantation i ett tidigare skede?

BEHANDLING AV MDS

– Hur behandlar vi låg risk MDS? Forskning visar att livskvalitet är korrelerad till Hb. Vi behöver ta hänsyn till anemin och behandla den. Patienter som behöver blodtransfusioner har sämre prognos och prognosen försämras med ökat antal transfusioner, slog Lionel Adés fast.

Anemi vid MDS bör behandlas med EPO. I andra hand immunosuppression, lenalidomid och hypometylerande substanser, enligt Lionel Adés. Första linjens behandling inkluderar ESAs (EPO och darbepoetin) samt lenalidomid. Andra linjens behandling består av immunosuppression (ATG+/-ciclo) hypometylering, lenalidomid och TGF-beta-hämmare, där den sistnämnda endast finns tillgänglig inom ramen för kliniska studier. Dessa läkemedel togs ursprungligen fram som osteoporosläkemedel men studier fick avbrytas då det visade sig att de gav polycytemi. De två TGF-beta-hämmarna som studeras heter sotatercept och luspatercept. Inom kort kommer data för luspatercept vid MDS att presenteras från studien TRIAL.

Behandling med lenalidomid ger påverkan på cytogenetik enligt MDS004-studien. Lenalidomid har biverkningar som neutropeni, trombocytopeni och leukopeni vilket oftast är mest uttalat de första månaderna. Man har sett att lenalidomid i tidigt skede kan fördröja övergången till AML men att på fem års sikt finns egentligen inget belägg för att läkemedlet minskar transformation. Lenalidomid påskyndar dock inte övergång till AML. Belägg finns för att mutation TP53 kan ge en högre risk för övergång till AML vid behandling med just lenalidomid.

– Hur tänker man vid behandling av hög risk MDS? Behandling för högrisk MDS kan bestå av stamcellstransplantation eller symtomlindring givetvis utifrån patientens ålder och förutsättningar, förklarar Lionel Adés.

Studier med azacitidin redogjordes för med blandade resultat. Lionel Adés påtalade att patienter ofta behöver motiveras till att genomgå upp till fyra cykler; de vill ofta avbryta tidigare. Det kan vara värt att pröva upp till sex cykler. Han belyste att det inte är enkelt alla gånger. Är målet komplett remission eller hematologisk förbättring? Eller att förlänga överlevnad? Och hur samspelar dessa variabler och hur korrelerar de till varandra och olika behandlingsalternativ?

För patienter som står i kö för transplantation är det viktigt att säkerställa att andelen blaster vid transplantationstillfället hålls så lågt som möjligt. Detta uppnås ofta genom behandling med alkylerande medel. Lionel Adés avslutade med att ge två hopp för framtida behandlingar. Det ena är PD1/PD-L1-hämmare. Det andra är CD123-antikroppar. Det finns mycket kvar att utforska och lära kring sjukdomen MDS.

ITP – TILLBAKABLICK OCH UPPDATERING

Dagens tredje föreläsning ägnades åt ITP (immunologisk trombocytopeni) och den hölls av italienaren professor Francesco Rodeghiero, verksam vid sjukhuset San Bortolo i Vicenza, Italien.

Historien började för cirka 100 år sedan då en läkarstudent identifierade en patient som led av trombocytopeni. Studenten ville pröva att ta bort mjälten vilket gjordes och detta ledde till ökat antal trombocyter. Tanken att mjälten förstör trombocyter, fick då fäste.

ITP definieras som trombocytantal under 100 x 109/l. Primär ITP uppvisar normalt antal röda och vita blodkroppar

nivestim™
filgrastim

NU FINNS...

GRADERAD SKALA
Den graderade sprutan ger möjlighet till dosjusteringar[1]

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

FÖRDELAKTIGT PRIS
8 dagars behandling till priset av 7[7]

MINSKAD RISK FÖR FEBRIL NEUTROPENI[1]
Ca. 8 dagars behandling med dagligt G-CSF är en vanlig rekommendation vid flera kemoterapier för att skydda patienten mot febril neutropeni [2,3,4,5,6]

UPPFÖLJNING OCH STUDIER
NEXT[9], VENICE[9] och VISTA[10,11] är 3 observationsstudier som kommer att inkludera totalt 4400 patienter och är en del av Nivestims RMP[12]. Målet är att visa fortsatt evidens på likvärdig effekt och säkerhetsprofil jämfört med referensprodukten

7 DYGNS HÅLLBARHET...
... i rumstemperatur möjliggör för patienten att själv kunna administrera sin G-CSF i hemmamiljö[8]

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

SMART PAKETERING
En förpackning per kemoterapibehandling

...ANLEDNINGAR ATT VÄLJA NIVESTIM™ 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 myeloisk leukemi och myelodysplastiska syndrom) och för att reducera durationen av neutropeni hos patienter som genomgår myeloablativ terapi följd 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 ≤ 0,5 x 10^9/l och som tidigare haft svåra eller återkommande infektioner. Vid behandling av persisterande neutropeni (ANC färre än, eller lika med 1,0 x 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.
R_x, F. Texten är baserad på produktresumé: juli 2015.
För ytterligare information om bl.a. effekt och säkerhet, förpackningar och pris, se produktresumé på www.fass.se respektive www.tlv.se
Innehavare av godkännande för försäljning: Hospira UK Limited, Horizon, Honey Lane, Hurley, Maidenhead, SL6 6RJ, Storbritannien.
Svensk representant: Hospira Nordic AB, now a Pfizer company. Box 34166, 100 26 Stockholm, Tel: 08-672 85 00.

Referenser: **1)** Produktresumé juli 2015. **2)** internet-medicin.se, swebcg.se (National guidelines for Brest cancer treatment, Nov 2014.) **3)** cancercentrum.se/norr **4)** cancer-centrum.se/uppsalaorebro **5)** cancercentrum.se/vast **6)** skane.se/webbplatser/regionalt-cancercentrum **7)** tlv.se beräknat utifrån styckpris 5-pack vs 8-pack. **8)** Burnett B and Radic Krleza I. Stability of Hospira filgrastim following changes to thermal and photic storage conditions. EJHP Practice 2011;17(5):50:57. **9)** Tolerence 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-inducedneutropenia. 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.
Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. www.lakemedelsverket.se.

Hospira
a Pfizer company

NIVEAD/SE/APRIL2016.
Neupogen® är ett registrerat varumärke som tillhör Amgen Ltd. Nivestim (logo) är ett varumärke som tillhör Hospira Inc.

"Vid samtliga bedömningar av patienter med misstänkt ITP är det viktigt att utreda eventuella underliggande sjukdomar", framhöll professor Francesco Rodeghiero, som till vardags tjänstgör vid sjukhuset San Bortolo i italienska Vicenza.

och det finns ingen underliggande sjukdom. Vid sekundär ITP finns en underliggande sjukdom. Sedan finns det antagligen en glidande gråzon mellan dessa, förklarar Francesco Rodeghiero.

Patogenesen anses vara förlorad tolerans mot antigenen på trombocyterna. Dessa förstörs i mjälten. Det finns även en minskad trombocytproduktion. Troligtvis finns genetiska faktorer, epigenetiska faktorer samt miljöfaktorer så som infektioner, vilket kan leda till bristande tolerans. Vid ITP sker en okontrollerad expansion av autoreaktiva B-celler samt autoreaktiva T-celler.

– ITP är en ovanlig sjukdom. Cirka 20 procent av ITP-patienterna som kommer till hematologen kan de facto vara sekundära ITP-patienter. Vid samtliga bedömningar av patienter med misstänkt ITP är det viktigt att utreda eventuella underliggande sjukdomar.

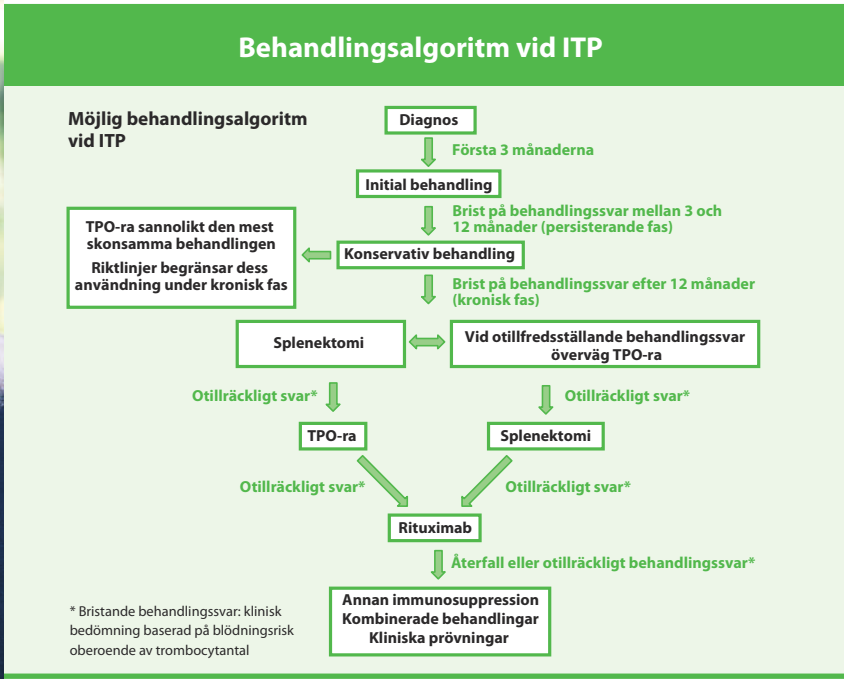
UTMANINGAR VID ITP

Francesco Rodeghiero påtalade att det finns tre huvudsakliga utmaningar vid ITP. Dessa är blödningar, trötthet och sänkt livskvalitet samt behandlingsrelaterad toxicitet.

Data över allvarliga blödningar presenteras. Intracerebral blödning förekommer hos cirka 1,4 procent av vuxna med ITP och hos cirka 0,4 procent av barnen. Andra allvarliga blödningar förekommer hos cirka tio procent av vuxna och hos cirka 20 procent av barnen med ITP.

– Patienter med ITP har sämre livskvalitet än befolkningen i genomsnitt, underströk Francesco Rodeghiero.

Han berättade att behandling med trombopoetinreceptoragonister ökar livskvaliteten. Men man vet inte hur det korrelerar till trombocytantalet. Graden av trötthet vid ITP



Figur 4: Förslag till struktur vid behandling av ITP.

korrelerar till trombocytopeni. Trötthet är den faktor som mest påverkar livskvaliteten.

Avseende blödningsproblematiken finns det en bristfällig korrelation med trombocytantal och blödningssymtom. Det är individberoende vid vilken trombocytnivå som blödningar uppstår. Behandling mot blödningar baseras således främst på kliniken och inte på exakta trombocytnivåer. Mortalitet i blödningar och infektioner är ungefär likvärdiga när man jämför flera studier. Siffran är cirka tre procent för båda kategorierna. Syftet med behandling av ITP är att undvika blödningar och morbiditet samt att återställa patientens livskvalitet.

INDELNING OCH BEHANDLING AV ITP

Nyligen gjordes en ny indelning i de olika stadierna av ITP. Akut ITP är från diagnos till tre månader. Därefter och upp till ett år benämns sjukdomen persisterande ITP. Efter ett år får sjukdomen benämningen kronisk.

Behandlingar vid ITP inkluderar kortikosteroider, immunosuppression, splenektomi, TPO-ra och cytostatika. Rituximab används "off label". Francesco Rodeghiero beskrev en behandlingsalgoritm (figur 4).

Huvudmålet med behandling är att minska blödningar och inte att uppnå en definierad nivå av trombocyter. Det är viktigt att inte överbehandla, förtydligar Francesco Rodeghiero. För kortikosteroider är biverkningarna beroende av såväl dos som tid. Det är ackumuleringen av läkemedel som ger biverkningar. Det kan sammanfattas i att mer än 5-10 mg/dag under ett år eller högre dosering under kortare tid kan ge biverkningar.

STIVARGA® (regorafenib) – Peroral monoterapi i 3:e linjen vid mCRC[a] och GIST[b]

ACT IN TIME

Vid mCRC:
- Till patienter med PS 0–1[1]
- 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) linjen[5]

Vid GIST:
- Till patienter med PS 0–1[1]
- Signifikant PFS vinst i en fas III-studie[6]
- Hanterbar biverkningsprofil vid noggrann monitorering och proaktiv hantering[6]
- För GIST rekommenderat i 3:e linjen[7]

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/mdu 193.232. **4.** De Wit M. et al. Support Care Cancer (2014) 22:837–846. **5.** Van Cutsem E et al. Ann Oncol (2014) 25 (suppl 3): iii1–iii9. **6.** Demetri G. et al. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):295–302. **7.** Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii21–iii26, 2014.

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

Stivarga®
(regorafenib) tablets

L.SE.MKT.05.2016.2254 Maj 2016

BLICKEN MOT EN ANNAN ARENA – IDROTTENS OCH PÅ SIKT FOLKHÄLSANS...

Professor Arne Ljungqvist, internationell frontfigur i antidopingrörelsen inom idrotten och knuten till Karolinska Institutet, avrundade första dagen med en exposé över vägen fram till en relativt sett idag dopingfri internationell idrottsrörelse. Han har tidigare varit verksam som patolog vid KI.

I diskussionerna väcktes det många funderingar kring gränser mellan sjukvård, folkhälsa, friskt, sjukt, legalt och illegalt. Det blev ett tillfälle att lyfta blicken. Samtidigt finns det kopplingar mellan bloddoping och hematologi.

Med fascinerande anekdoter om internationell politik, historiska milstolpar och kulturella skillnader spreds kunskap kring det omfattande arbete som gjorts inom idrotten för att säkerställa att det är rättvist, etiskt och inte på ett våghalsigt sätt kopplat till medicinsk skada.

En studie visar att över tio procent av de produkter som säljs som kosttillskott innehåller anabola steroider som inte redovisas i innehållsförteckningen. Doping är ett hot som idag är mer kopplat till folkhälsan än till tävlingsidrotten.

Vid persisterande ITP kan behandling med danazol eller dapson ges, likaså IVIG. Vid kronisk ITP kan splenektomi, rituximab och TPO-ra övervägas. Francesco Rodeghiero påpekade dock att här finns många frågetecken kring behandling.

Har nya behandlingar och läkemedel utmanat splenektomins roll i behandlingen av ITP? Detta är en fråga som lyfts. Om man följer patienter över tio år från splenektomi sker det sällan något återfall i sjukdom. Återfall sker oftast i tidigt skede efter operation. Samtidigt innebär operation risker. Det krävs livslånga vaccinationer och patienten måste vara informerad om mjältens funktion och noga med att påtala det vid kontakt med sjukvården. Det kan nämnas att splenektomerade kan ha en två till fyra gånger ökad risk för trombos. Detta ska jämföras med ITP i sig som ger en trombosbenägenhet som ökar med en och en halv gång.

– Splenektomi är den enda behandlingen som är kurativ för två tredjedelar av ITP-patienterna, underströk Francesco Rodeghiero.

Rituximab har prövats i olika studier med varierande effekt. Det finns fall där unga kvinnor i studier haft mycket god effekt av rituximab. I RITP-studien å andra sidan framkom inga fördelar vid behandling med rituximab.

Att stimulera megakaryocyt-produktion är en ny möjlig behandlingsväg. Forskning pågår med rekombinant TPO, eltrombopag och romiplostim.

FÖRBÄTTRINGAR VID AML

Dag två startade med en översikt kring AML. Denna gavs av professor Gert Ossenkoppele från Amsterdam.

Prognosen för patienter med akut myeloisk leukemi, AML, har förbättrats över tid. Cirka hälften av patienterna botas idag. En anledning är bättre läkemedel samt stödjande behandling, en annan är bättre allmän hälsa i populationen. Utifrån cytogenetik, kan man sia om prognosen som skiljer sig åt mellan olika mutationsmönster. Det finns flera olika mutationer kopplade till AML.

"Prognosen för patienter med AML har förbättrats över tid", konstaterade professor Gert Ossenkoppele från Amsterdam i sin översikt kring behandlingsmöjligheterna vid akut myeloisk leukemi.

– Ofta finns det cirka 30 mutationer i varje AML-fall. Genetiken tydliggör heterogeniteten i sjukdomen, berättade Gert Ossenkoppele.

Vad tillför då denna genetiska kunskap? Tre saker, förklarade han. Det påverkar klassificeringen av sjukdomen AML,

det möjliggör för behandlingsstrategier anpassade utifrån enskilda patienters riskprofil och det bidrar till utvecklingen av nya läkemedel.

ELN, European Leukemia Net, riskklassificering från 2016 delar in patienter med AML i tre grupper – gynnsamma, intermediära och svåra. Detta är en förändring från tidigare indelning där patienter delades in i fyra grupper. Inom var och en av de tre grupperna, finns de olika genetiska varianterna beskrivna. Behandlingsstrategier baseras utifrån dessa tre grupper.

Själva behandlingsarsenalen är dock i stort densamma som den som presenterades i ELN-riktlinjerna 2010. Som standard används så kallad ”7+3” regim (cytarabin 100-200 mg/m2 + daunorubicin 60+ mg/m2 + idarubicin 10-12 mg/m2 och mitoxantron 10-12 mg/m2).

Kontentan är att gemtuzumab ozogamicin kan ges som tillägg till traditionell induktionsbehandling och det ger en signifikant fördel avseende överlevnad till patienter som saknar ogynnsam cytogenetik. Gert Ossenkoppele föreslår att preparatets status som licenspreparat kanske behöver ses över.

Därefter diskuterades så kallade FLT3-hämmare. Gruppen inkluderar preparat som crenolanib och quizartinib. Studier har visat att de har effekt. Gert Ossenkoppele berättade att kanske kan de vara alternativ på sikt till mer traditionell cytostatikabehandling. Det visade sig att CPX-351, som är en liposomal formulering av cytarabin och daunorubicin, i en studie där det jämfördes med standard 7 + 3 induktion är en mer effektiv behandling för patienter med högrisk AML.

ALLOGEN STAMCELLSTRANSPLANTATION ÖKAR

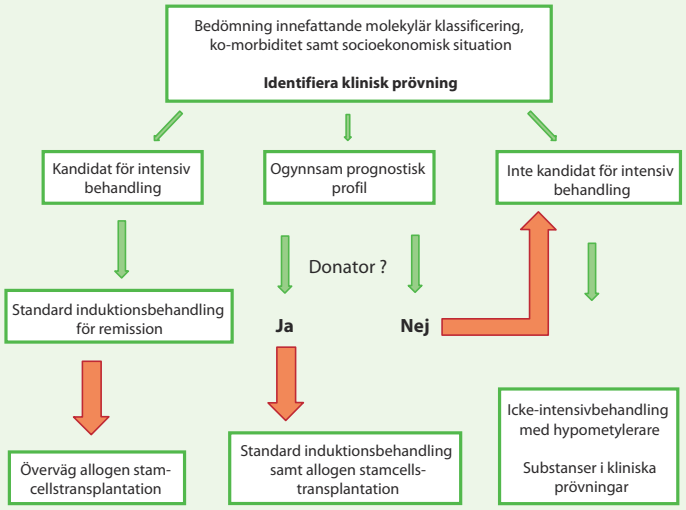
För patienter i den gynnsamma gruppen efter remission, finns det enligt ELN-riktlinjerna ett antal alternativ, däribland stamcellstransplantation (SCT). Autolog stamcellstransplantation är den bästa behandlingsmetoden för de i den intermediära AML-riskgruppen. Studier visade att de som får en autolog stamcellstransplantation istället för underhållsbehandling efter induktionsbehandling får en ökad överlevnad. För unga patienter, under 40 år, är allogen stamcellstransplantation en fördelaktig behandling.

– Allogena stamcellstransplantationer ökar mer inom AML än inom andra hematologiska diagnosgrupper, vilket är intressant, konstaterade Gert Ossenkoppele.

Vid återfall efter allogen stamcellstransplantation är prognosen riktigt dålig. HOVON-studien utforskar rollen av transplantation i patienter med svår AML. Här finns utrymme för förbättrade behandlingsalternativ som skulle kunna gynna denna patientgrupp. Genom en avancerad behandlingsregim, med bland annat cyklofosfamid, verkar de första presenterade resultaten lovande. En hypotes är att cyklofosfamid relativt kort tid efter transplantation kan tänkas minska risken för återfall.

På önskemål från deltagare, fördes en diskussion kring den eventuella rollen av underhållsbehandling vid AML. Gert Ossenkoppeles syn är att det egentligen inte finns någon mening med att ge underhållsbehandling vid AML. Äldre patienter med AML har sämre prognos och de tål behandlingarna sämre. Detta är ett bekymmer. Samtidigt har behandlingen av äldre med AML på senare år förbättrats. Det står klart att även äldre mår bättre med behandling än utan behandling. Hoppfullt är att en femtedel av de äldsta AML-patienterna kan botas och det är värt att försöka. Utmaningen är att identifiera de äldre som kan tänkas tåla tuffare behandling. Han påtalade att den kliniska blicken här är av stor vikt liksom att väga in patientens sociala kontext. Det räcker inte att beakta ålder bara på pappret (figur 5).

Behandlingsalgoritm för äldre patienter med AML



Figur 5: Behandlingsalgoritm vid AML hos äldre patienter.

FÅ NYA LÄKEMEDEL VID AML

Därefter presenterades ett antal studier som jämför nyare läkemedel. Däribland hypometylerarna decitabin och cytarabin. Även data kring cytostatika-läkemedlen AZA och CCR nämndes. Forskning kring behandlingarna LD-Ara-C samt DNA/ArA-C + lenalidomid nämndes också.

– Det blir intressant att se data från den pågående EORCT-studien som kan ge svar på om hypometylerande terapi kan vara lika effektiv som standard cytostatikabehandling.

På temat nya läkemedel är det intressant att notera att det för AML endast kommit två nya godkända läkemedel, att jämföra med flertalet nya inom de flesta andra hematologiska diagnosgrupper. Detta är lite dystert och det hänger samman med att vid återfall i AML får man inte lika många behandlingschanser som man får vid en del andra hematologiska diagnoser.

Nya läkemedel inom AML nämndes översiktligt, däribland selinexor, tosedostat, volasertib och monoklonala antikroppar samt epigenetiska modulerare. Det Gert Ossenkoppele lyfte fram som framtidens behandling är att baserat på genetisk screening skapa riktade behandlingar.

DIFFUST STORCELLIGT B-CELLSLYMFOM

Talarplatsen lämnades sedan över till professor Michael Pfreundschuh, Saarland Universitet i Hamburg. Ämnet var diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL). Föreläsningen började med en genomgång som betydelsen av aaIPI (ålders-

Professor Michael Pfreundschuh, Saarland Universitet i Hamburg, föreläste om diffust storcelligt B-cellslymfom och presenterade flera intressanta studier.

justerat internationellt prognostiskt index) har i den så kallade ”rituximab-eran”. Michael Pfreundschuh konstaterade att aaIPI är relevant.

Utöver kriterierna som utgör aaIPI-bedömningen, anser Michael Pfreundschuh att det kan vara av värde att titta på translokationer relaterade till MYC vid bedömning av prognos. Likaså förekomst av dubbla expressorer, GBC och ABC-DLBCL. För behandling av aggressiva lymfom beskrevs hur man försöker hitta lämpliga behandlingar i olika länder.

Ett antal olika studier presenterades. Däribland LNH 03-2B-studien med två armar med olika cytostatikabehandling, R-ACVBP och R-CHOP. Här visade det sig att R-ACVBP, som är en mer intensiv behandling, är både mer effektiv och mer toxisk.

Enligt Michael Pfreundschuh, verkar det som om det är bättre med sex cykler R-CHOP än åtta cykler, detta när man vägt samman resultat från flera studier. I detta arbete med att titta på flera olika studier kunde man skönja stöd för att strålning verkade vara gynnsamt. En studie (UNFOLDER 21/14-studien) designades för att studera detta och den visade att tilläggsbehandling med strålning har gynnsam effekt. Fler resultat från studien är på väg.

BÖR FÅ STRÅLNING DIREKT

Kontentan av detta är att unga patienter med intermediär risk DLBCL bör få strålning mot den tumörmassa som finns. Oftast ges strålningen cirka 4-6 veckor efter cytostatikabehandlingen.

– Rituximab är viktigare för de med hög risk än för patienter med låg risk. Det vill säga att rituximab kan ha mest positiv effekt för de med hög risk DLBCL, menar Michael Pfreundschuh.

En intressant notering som han tog upp var att profylax mot infektion fungerade endast för de som inte fick rituximab. För unga patienter med hög risk rekommenderar Michael Pfreundschuh att det ges åtta cykler med R-CHOP-14. Han ställde sig något frågande om etoposids roll för den patientgruppen.

– Intressant är könsskillnaden som identifierats vid behandling med rituximab.

I studier har man sett att rituximab verkar fungera bättre hos äldre kvinnor än hos äldre män. Det visade sig att kvinnors utsöndring av rituximab sjunker med stigande ålder mer än vad det gör hos män. En studie (V SEXIE-R-CHOP 14) utformades för att studera högre dosering av rituximab hos män. Genom detta uppnåddes liknande koncentration i blodet hos båda könen och då såg man att rituximab hjälper män i lika stor grad som kvinnor.

Slutligen diskuterades D-vitaminets betydelse samt behandlingsstrategier på forskningsnivå.

NYA RIKTLINJER VID MYELOM

Den sista föreläsningen ägnades åt en uppdatering kring myelom. Den gavs av professor Hermann Einsele verksam vid Universitetssjukhuset i Würzburg, Tyskland. Först uppmärksammades deltagarna på att det nu finns nya kriterier för att identifiera när behandling bör inledas.

Nya diagnosriktlinjer vid multipelt myelom

Nya IMWG kriterier vid diagnostisering av multipelt myelom

MGUS	”Smoldering myelom”	Multipelt myelom
• M protein < 3 g/dl • Klonala plasmaceller I benmärg < 10% • Inga myelom-utmärkande symtom	• M protein ≥ 3 g/dl (serum) eller ≥ 500 mg/24 hrs (urin) • Klonala plasmaceller I benmärg ≥ 10% - 60% • Inga myelom-utmärkande symtom	• Underliggande störning av plasma cells proliferation OCH 1 eller fler utmärkande myelomsymtom • ≥ 1 CRAB* karakteristiska MGUS

* C: Calcium ökning (> 11 mg/dl eller > 1 mg/dl mer än det övre referensvärdet)
R: Njurinsufficiens kreatininclearance < 40 ml/min eller serumkreatinin > 2 mg/dl)
A: Anemi (Hb < 10 g/dl eller 2 g/dl < normal)
B: Benmärgssjukdom (≥ 1 lytisk lesion på slätröntgen, CT eller PET-CT)

• Klonala plasmaceller I benmärg ≥ 60%
• Kvot av fria lättakedjor I serum ≥ 100
• >1 fokal lesion på MR

Rajkumar, et al., Lancet Oncol 2014

Figur 6: Nya riktlinjer för diagnosklassificering vid utveckling av multipelt myelom.

– De gamla riktlinjerna medförde att en organskada behövde uppstå innan en behandling rekommenderades, förmedlade Hermann Einsele.

De nya kriterierna tar mer hänsyn till den varierade bild som myelom kan uppvisa i tidiga skeden (figur 6).

MOLEKYLÄR GRUND VID MYELOM

Det finns numera molekylära grunder för klassificeringen av multipelt myelom vilket också kan utgöra en grund för riktade behandlingar (figur 7).

– Fördelarna med den molekylära kunskapen är att man för patienter kan undvika onödiga behandlingar, erbjuda fler tera-

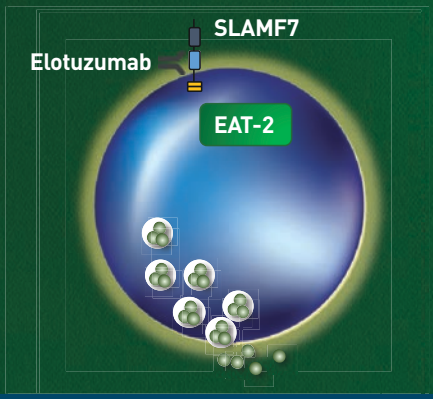
För behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har fått minst en tidigare behandling

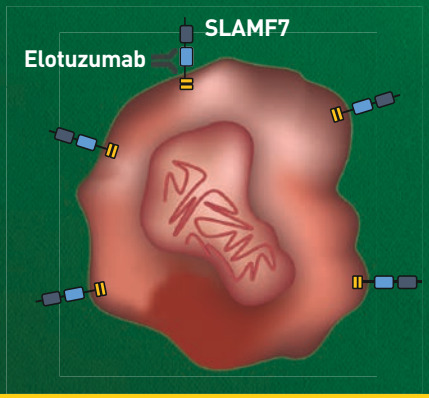
ACTIVATE THE IMMUNE SYSTEM[1]

SOAR TO LASTING DURABILITY[2]

Empliciti® (elotuzumab)

SLAMF7 Transduces a Signal in Natural Killer Cells But Not Myeloma Cells





NATURAL KILLER CELL

SLAMF7 pairs with the adaptor protein EAT-2, resulting in activation[3-5]

MYELOMA CELL

SLAMF7 is highly expressed, but does not activate myeloma cells due to lack of EAT-2[4]

SLAMF7=signaling lymphocytic activation molecule family member 7; ADCC=antibody-dependent cellular cytotoxicity.

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); **3.** Cruz-Munoz M-E *et al.* Nat Immunol. 2009;10:297-305; **4.** Collins SM *et al.* Cancer Immunol Immunother. 2013;62:1841-1849; **5.** Pérez-Quintero L-A *et al.* J Exp Med. 2014;211:727-742.

▼ 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. **Dosering:** Empliciti® ges i behandlingscykler om 28 dagar, i kombination med lenalidomid och dexametason.

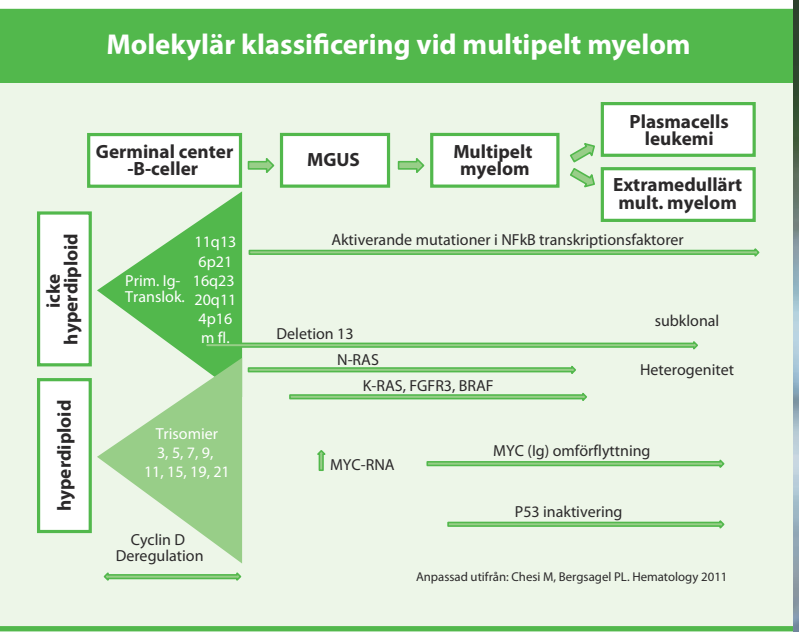
- Cykel 1 och 2: Empliciti ges 1 gång i veckan på dag 1, 8, 15 och 22.
- Cykel 3 och följande cykler: Empliciti ges en gång varannan vecka på dag 1 och 15.

Administrering av lenalidomid och dexametason enligt schema i produktresumén. För att förebygga infusionsreaktioner premedicineras 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 premedicinerats. 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

Bristol-Myers Squibb

WWW.BMS.SE

SWE.EMP.SEP.2016 689SE16PR12027-01



Figur 7: Förekomst av mutationer vid olika klassificeringar av multipelt myelom.

Professor Hermann Einsele, verksam vid Universitetssjukhuset i tyska Würzburg, bjöd på ny kunskap rörande när behandling mot myelom bör inledas.

pival, möjliggöra bättre uppföljning av behandlingseffekt samt ge mer individanpassade prognoser, slog Hermann Einsele fast.

Det är i detta sammanhang relevant, menar han, att titta på de 88 genmutationer som är vanligast vid myelom. Fokus är på gener som kan påverka val av behandling och de som kan påverka resistens mot behandling. Vid behandling har man sett att olika kloner av mutationer ”selekteras fram enligt Darwins principer”. Cirka hälften av dem med nydiagnostiserat myelom har mutationer som påverkar RAS-signalering. Denna kunskap öppnar upp för forskning kring nya riktade behandlingar.

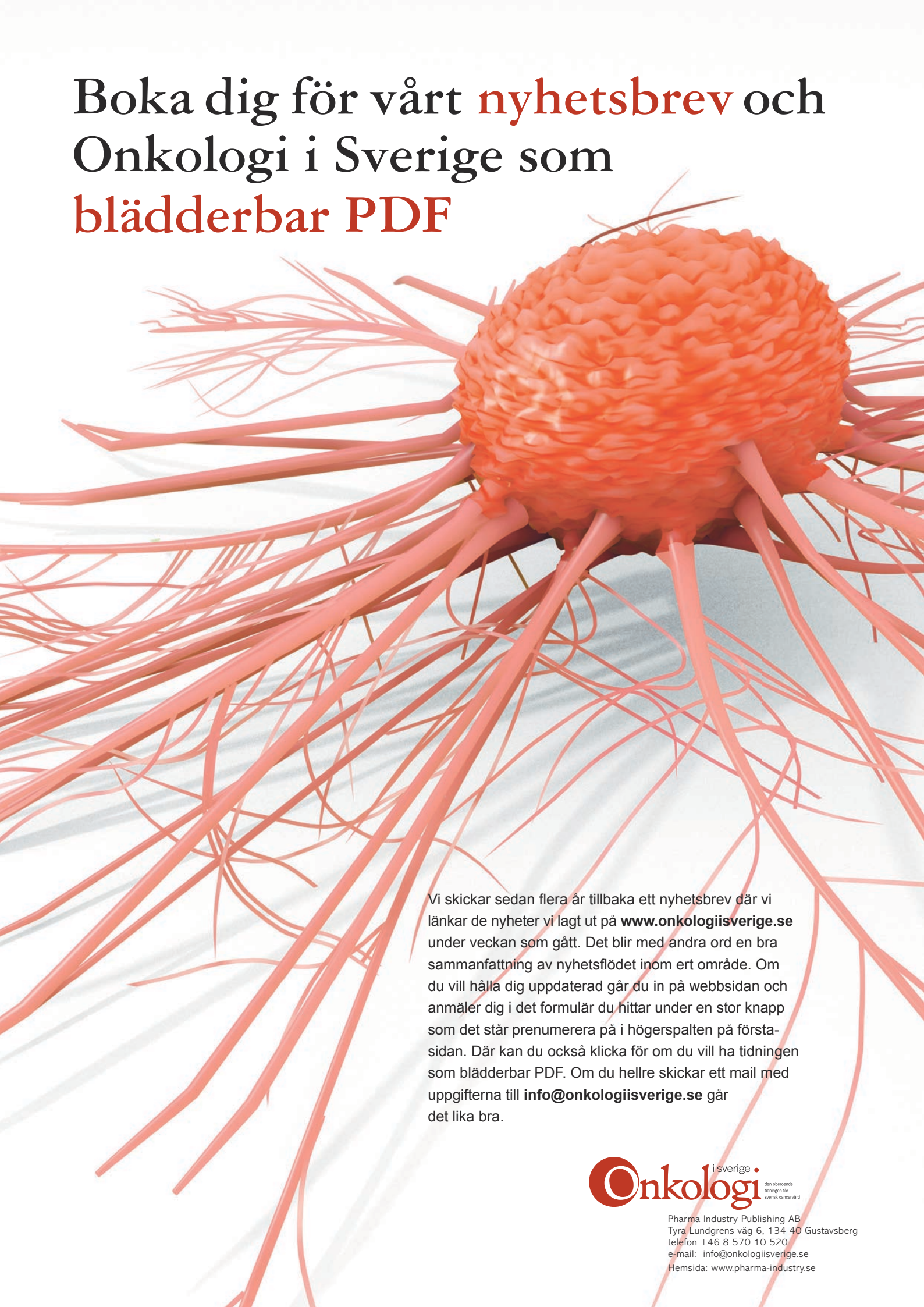
BEHANDLING AV MYELOM

Hermann Einsele påtalar att nya läkemedel inte ersätter högdos cytostatikaterapi och autolog stamcellstransplantation (SCT). Det som nya läkemedel kan bidra till är att få fler patienter i remission efter själva transplantationen.

Hur resonerade man om upprepade transplantationer? Hermann Einsele menar att om man får en remission som kvar-

Professor Magnus Björkholm, en av de nestorer som kan göra anspråk på att vara Sveriges meste hematolog, lotsade åhörarna genom det digra programmet.

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



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

Onkologi i sverige
den oberoende tidningen för svensk cancervård

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

står i 18 månader efter en enkel transplantation är det möjligt att ge en ny transplantation. Likaså om man får en remission på tre år efter en tandemtransplantation kan man ge en ny transplantation. Det finns ett fåtal patienter som genomgår tre transplantationer och då är det ofta mellan fem och tio år mellan varje tillfälle.

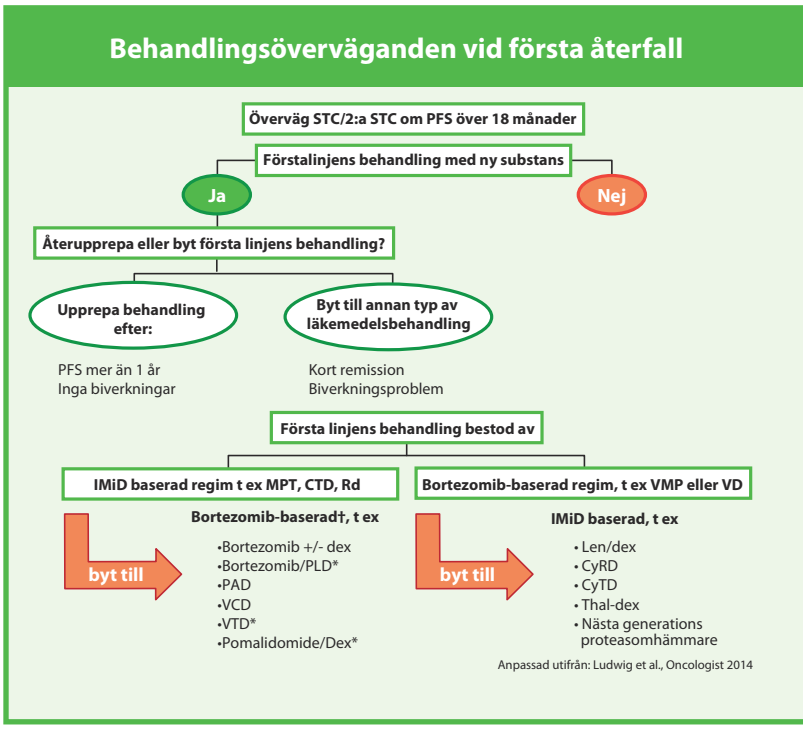
Värt att notera är att de patienter som svarar dåligt på induktionsbehandling ofta får sämre utfall av autolog stamcellstransplantation. Syftet med att transplantera tidigt är bland annat att undvika klonalevolution. Enda sättet att uppnå långsiktig behandlingseffekt vid myelom är autolog stamcellstransplantation.

NY MÖJLIG UNDERHÅLLSBEHANDLING

Nya läkemedel kan tänkas fungera som underhållsbehandling för att öka sannolikheten för en komplett remission efter transplantation. Bland annat studeras monoklonala antikroppar i detta syfte. Studier som nämndes är CASTOR-studien samt CASSIOPEIA-studien. Bortezomib visade sig öka progressionsfri överlevnad (PFS) med sex månader i en studie. Andra kandidater för att i framtiden användas som underhållsbehandling är lenalidomid och thalidomid.

Det finns en känd mutation som definierar myelom med synnerligen hög risk, nämligen 17p-deletion (p53-mutation). I dessa fall är allogen stamcellstransplantation första linjens behandling. För de patienter som får återfall efter transplantation finns det numera flertalet nya läkemedel som man kan pröva. En översikt kring dessa inger hopp (figur 8).

Vid avslutningen av den fjortonde upplagan av Karolinska Hematology Seminar uttryckte deltagarna uppskattning kring detta informella och samtidigt högst vetenskapliga forum som genomförs med stöd av Roche. Det viskades lite i bänkarna om att fler yngre läkare borde släppas loss från sina kliniker för att få ta del av detta forum för kunskapsutbyte, och kanske blir det fallet till nästa års möte.



Figur 8: Förslag till behandlingsstrategier vid första återfall i samband med behandling av multipelt myelom.

KRISTINA HÖGLUND, LÄKARE, MEDICINSK SKRIBENT,
KRISTINA@KARSJO.COM
FOTO: JAN TORBJÖRNSSON

Rånäs Slott i höstlig inramning, idylliskt beläget vid sjön Skedviken.

Lymfatiska maligniteter – nya behandlingsmetoder och molekylär patologi

Denna kurs arrangeras av Roche och Roche Diagnostics Scandinavia AB

Ulfsunda slott 30 – 31 mars 2017

Kursens syfte är att ge kunskap kring de senaste vetenskapliga rönen inom lymfatiska maligniteter. Målgruppen är specialister eller ST-läkare inom hematologi eller onkologi med lymfom/KLL intresse. Det är en interaktiv kurs där deltagarna kommer att få många möjligheter till diskussioner med kolleger och kursansvariga.

För utbildningen utgår en deltagaravgift på 2 000 kronor. För de deltagare som önskar logi, bokas detta på anmälningsblanketten*. Kostnaden för hotellrummet inklusive frukost är 1 500 kronor och faktureras av Roche AB samtidigt med deltagaravgiften. Deltagaren bokar och betalar sin resa själv. Roche AB står för alla måltider under utbildningen.

Med vänlig hälsning Roche AB

Daniel Tesfa
Medicinsk terapiområdeschef

Ulla Klinga
Medicinsk projektledare

Kursansvariga och föreläsare

Mats Jerkeman, Lund
Birgitta Sander, Stockholm
Björn Wahlin, Stockholm
Daniel Molin, Uppsala
Kristina Drott, Lund
Per-Ola Andersson, Borås
Richard Rosenquist, Uppsala

Inbjudan med anmälningsblankett är utskickad till berörda kliniker.

Vid frågor är ni välkomna att kontakta Ulla Klinga på mobiltelefon 0709-67 01 03 eller e-postadress **ulla.klinga@roche.com**

Anmälan, som är bindande, gör du till:
maria.andersson@roche.com
*Där kan du även rekvirera anmälningsblankett.

Vi behöver få in din anmälan **senast den 27 februari 2017.** Vid avbokning kommer Roche AB att fakturera huvudmannen deltagaravgiften samt eventuell kostnad för logi.

Program torsdag 30 mars

09.30 – 10.00	Samling med kaffe och smörgås
10.00 – 10.10	Välkomna samt praktisk information
10.10 – 12.00	Molekylär patologi och sekvensering
12.00 – 13.00	Lunch
13.15 – 14.00	B-cellsreceptorn och dess hämmare samt BCL2 inhibition
15.00 – 15.30	Kaffe
15.30 – 16.00	forts: B-cellsreceptorn och dess hämmare samt BCL2 inhition
16.00 – 17.00	Nya antikroppar

Program fredag 31 mars

08.30 – 10.00	Proteasomhämmare, imider, epigenetisk behandling
10.00 – 10.30	Kaffe
10.30 – 12.00	Checkpoint-blockad och nya immunterapier
12.00 – 13.00	Lunch
13.00 – 14.30	Checkpoint-blockad och nya immunterapier
14.30	Samling/avslut

Enligt det ramavtal som träffats mellan Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) och Läkemedelsindustrin skall berörda huvudmän och Läkemedelskommittéer informeras om alla planerade terapiinriktade utbildningar för sjukvårdspersonal inom Landstinget.

Roche AB Box 47327 • 100 74 Stockholm • 08-726 12 00 • www.roche.se

Lipus har granskat och godkänt denna kurs.
Fullständig kursbeskrivning finns på www.lipus.se Lipus-nr 20160028.

SE/HAEM/0816/0002

GI-RONDEN
UPPDATERAD TERAPIINRIKTAD UTBILDNING

Längsta möjliga överlevnad till bästa möjliga livskvalitet

GI-RONDEN – En fallbaserad utbildning för att möta komplexiteten i vården av patienter med GI-cancer

GI-Ronden är en interaktiv, fallbaserad utbildning med fokus på verklighetsbaserade patientfall om gastrointestinal cancer. Den är framtagen av Roche AB i samarbete med specialister inom onkologi från alla onkologiska regioner.

Utbildningen ger en heltäckande bild av de behandlingar som är aktuella idag. Den strävar efter att ge deltagarna ökade färdigheter att handlägga patienter med GI-cancer på ett adekvat sätt. Den ger också en möjlighet att utbyta erfarenhet mellan kollegor.

Målgruppen är färdiga specialister inom onkologi eller kirurgi och läkare under specialistutbildning.

Syftet med utbildningen är att få ett gemensamt synsätt för behandling av GI-cancer i hela landet.

Målet med utbildningen är att varje patient ska erbjudas en behandling som ger längsta möjliga överlevnad till bästa möjliga livskvalitet.

Kommentarer från deltagare vid tidigare utbildningstillfällen:

”Relevanta kliniska tillämpningar.”

”Jättebra med blandning av diskussion i små grupper och i helgrupp!”

”Bra arbetsmaterial – Interaktivt.”

”Ett koncept som uppskattas.”

LIPUS GRANSKAD OCH GODKÄND KURS

Lipus har granskat och godkänt denna kurs.
Fullständig kursbeskrivning finns på www.lipus.se
(Lipus-nr: 20160128 – GI-Ronden)

Utbildningen sker löpande
För mer information kontakta Marie Mattisson, Roche AB via e-post (marie.mattisson@roche.com) eller telefon 08-726 12 00.

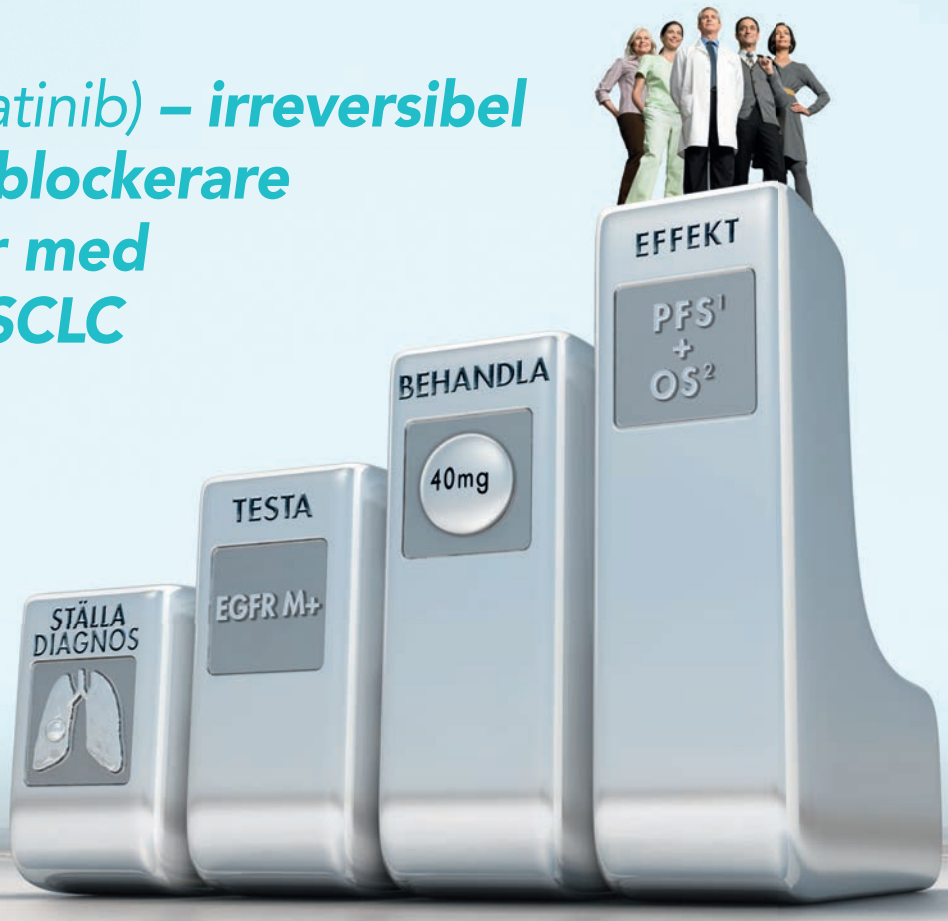
Roche AB, Tel: 08-726 12 00. www.roche.se

Roche

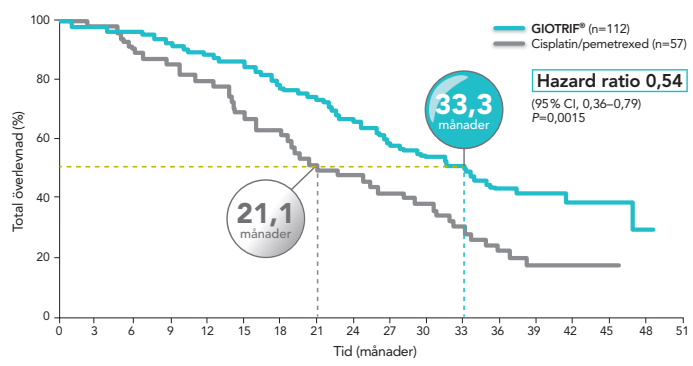
SE/COL/1116/0003 Impact Communication 2016

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-patienter[2]



- **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 21 00.

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

ONC-16-14

Boehringer Ingelheim

Boehringer Ingelheim Sverige AB
Box 47608 | 117 94 Stockholm | 08-721 21 00

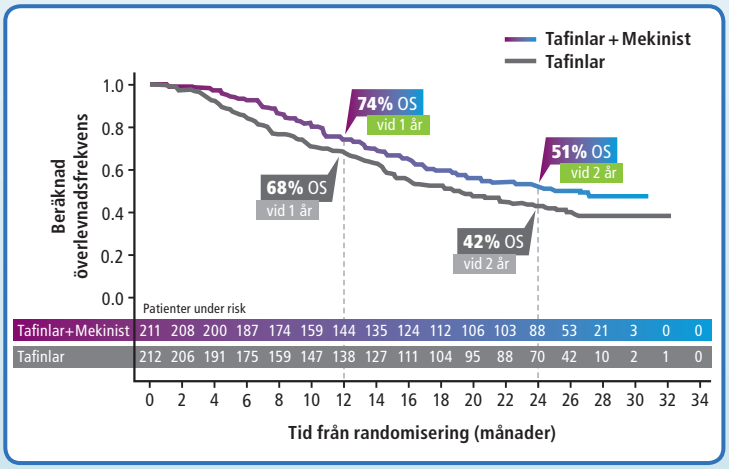
GIOTRIF® (afatinib) tabletter

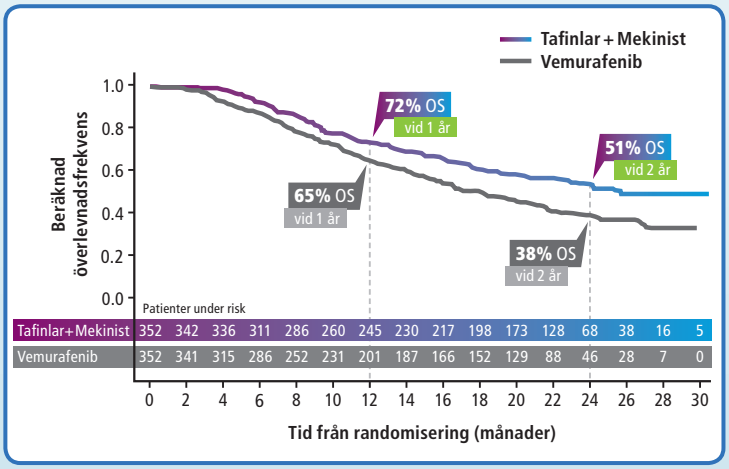
NU EMA GODKÄND

Tafinlar® (dabrafenib) + Mekinist® (trametinib)

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 studier[1-4]

	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 á 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 pyrexi (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 á 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 pyrexi (feber) av olika grad och frekvens. Om patientens feber stiger över eller är lika med 38,5 grader skall behandlingen avbrytas. Febern kontrolleras med hjälp av febernedsättande läkemedel. Se Tafinlar SPC avseende dosmodifikationer, Mekinist behöver inte dosmodifieras när det ges i kombination med Tafinlar. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2015-08-25.

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

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

NOVARTIS ONCOLOGY Novartis Sverige AB, Box 1150, 183 11 Täby.
Telefon 08-732 32 00, www.novartis.se

SE1601426793