Onkologi i sverige
den oberoende tidningen för svensk cancervård

Cancercellers **tillväxt** – nu kommer **nya rön**

Tema strålbehandling
dåtid – nutid – framtid

Hon kämpar för HÖGRE STATUS i strålforskning

Ny optimism kring CANCERVACCINER

Rapport från Karolinska Hematology Seminar

nr 6-21

5 500

människor lever idag med diagnosen spridd bröstcancer.[1]

1 500

kvinnor får varje år diagnosen spridd bröstcancer.[1]

27,6

månader median progressionsfri överlevnad jämfört med 14,5.[2*†]

BAKOM VARJE SIFFRA FINNS EN MÄNNISKA. VILKEN BEHANDLING VÄLJER DU?

Möt Kerstin. Läs mer på **www.pfi.sr/4AU**

* Ibrance + Aromatashämmare jmf med Aromatshämmare

† HR=0.56 (95% CI: 0.46–0.69); p<0.0001

Ref. 1. Bröstcancerkvinnorna som världen glömde, Bröstcancerförbundet, 2016. **2.** Paloma 2 Rugo H, et al. Breast Cancer Res Treat. 2019;174(3):719-729.

IBRANCE® (palbociklib), L01XE33, filmdragerad tablett, 75 mg, 100 mg, 125 mg, Rx, F. **Indikation:** IBRANCE är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv (HR +), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2 -) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i kombination med en aromatashämmare samt i kombination med fulvestrant till kvinnor som tidigare erhållit endokrin behandling. Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot palbociklib eller mot något hjälpämne. Användning av preparat som innehåller johannesört. **Varningar och försiktighet:** Neutropeni kan uppkomma vid behandling med IBRANCE och patienter ska monitoreras avseende tecken och symtom på infektion. IBRANCE ska sättas ut permanent hos patienter med allvarlig interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit. IBRANCE ska ges med försiktighet till patienter med måttlig eller svårt nedsatt lever- och njurfunktion. Samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare eller CYP3A4-inducerare under behandling med palbociklib ska undvikas. För ingående beskrivning av varningar och försiktighet se www.fass.se. För dosering, uppgift om förpackningar och priser samt mer information se www.fass.se. **Datum för översyn av produktresumén 2021-07**. www.pfizer.se.

PP-IBR-SWE-0531, Aug-2021

Pfizer Breakthroughs that change patients' lives®

Pfizer AB Vetenskapsvägen 10, 191 90 Sollentuna, Sweden | Tel 08-550 520 00

pfizer.se

redaktörens rader

Fylligt tema om problemen för svensk strålbehandling

Det står helt klart att svensk strålbehandling – och strålforskning – behöver stärkas. Den expertrapport om problemen som publicerades i januari 2020 ligger nu till grund för en samlad nationell strategi för utveckling av strålbehandlingen i Sverige.

Ämnet är både angeläget och högaktuellt och förtjänar ett eget tema som du finner på sidorna 58–89. Vi har plockat ut de viktigaste punkterna ur rapporten och intervjuat nyckelpersoner på området. Samtidigt har vi låtit en intressant historisk tillbakablick – från tiden då Sverige var en stormakt inom strålbehandlingsområdet – få rejält med utrymme. Det var då, nu ligger vi långt efter motsvarande länder. Bara i Danmark finns 15 professorer i ämnet. I Sverige har vi fyra, och det är mycket svårt att tillsätta nya. ”Tyvärr verkar strålbehandling tappa status. Vi är för få forskare på området. Många tror felaktigt att denna behandlingsform är på väg ut”, säger Eva Forssell-Aronsson, professor i medicinsk strålningsfysik i Göteborg som intervjuas på sidan 82.

På sidan 14 uppmärksammar vi Kraftens Nav, ett utvecklingsprojekt som initierats av RCC i samråd med patient- och närståenderepresentanter. Här intervjuas specialistsjuksköterskan Maria Wahlström-Norlin, som sedan tre år arbetar på RCC:s stödlinje Cancerrådgivningen, och är projektledare för Kraftens Nav, än så länge i planeringsfas. Hon hoppas att satsningen ska kunna råda bot på ensamhetskänslan genom att skapa en fysisk och digital mötesplats för cancerberörda i Stockholm.

Vi bjuder också på ett fylligt referat från Karolinska Hematology Seminar (se sidan 28) och på sidan 18 beskriver Mikael Lindström hur nya rön om cancercellers tillväxt kan öppna för framtida behandlingsmöjligheter.

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

Med hopp om tänkvärd och berikande läsning!

Gitte Strindlund
Chefredaktör

Omslagsfoto: Magnus Gotander

redaktionsråd

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

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

Elisabet Lidbrink
Överläkare Radiumhemmet, Karolinska Universitets-sjukhuset

Georg Holgersson
Specialistläkare i onkologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Ola Bratt
Professor, överläkare
Avdelning urologi
Sahlgrenska akademin
Göteborgs universitet

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

Onkologi i Sverige kommer ut med sex nummer per år och publiceras av det oberoende förlaget Pharma Industry Publishing AB. Vi har ingen koppling till något annat företag eller organisation inom vare sig privat näringsliv eller offentlig sektor.

Citera oss gärna, men ange källan – Onkologi i Sverige.
Innehållet i artiklarna överensstämmer inte nödvändigtvis med redaktionens åsikter.
ISSN1653-1582© Pharma Industry Publishing AB 2005

Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 5 000 exemplar

VENCLYXTO® (venetoklax)

INGÅR I LÄKEMEDELSFÖRMÅNEN I ALLA LINJER†

DESIGNAD FÖR ATT AVSLUTAS

Tidsbestämd kemofri kombinationsbehandling*
med VENCLYXTO® i 1L och 2L vid KLL

*** VENCLYXTO® i kombination med obinutuzumab är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL).**

*** VENCLYXTO® i kombination med rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling.**

† Ingår i läkemedelsförmånen (F) med begränsning. Subventioneras endast för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) vid följande godkända indikationer: i kombination med obinutuzumab vid tidigare obehandlad KLL, i kombination med rituximab för patienter som fått minst en tidigare behandling, samt som monoterapi för behandling av KLL hos patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapisvikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg.

VENCLYXTO® (venetoklax)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

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

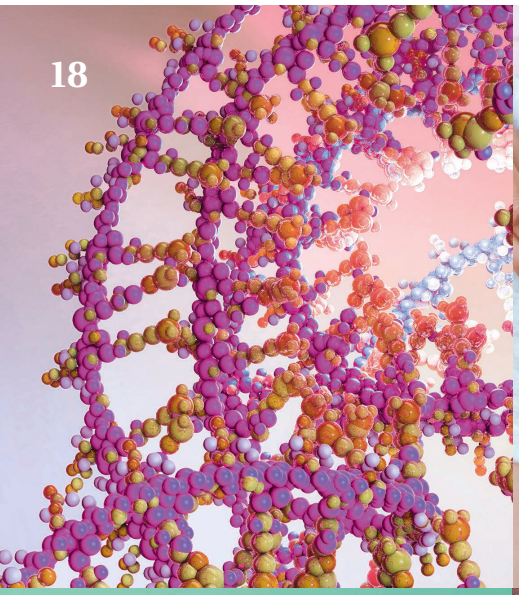
SE-VNCCLL-200030v1.0 2020

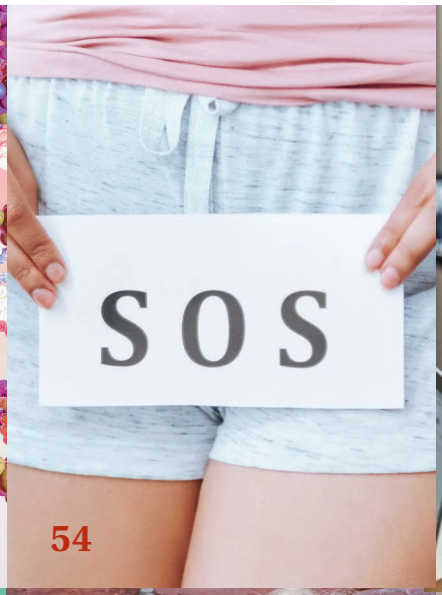
abbvie

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

VENCLYXTO®
venetoklax tabletter

innehåll





OiS uppmärksammar

Kraftens Nav blir en ny mötesplats 14
Evelyn Pesikan, Pär Olsson

Cancercellers tillväxt

Ribosomen öppnar för nya möjligheter 18
Mikael Lindström

Hematologi-seminarium

Föreläsningar av högsta klass 28
Tove Wästerlid, Bosse Johansson

Forskningsfronten

Ny optimism kring vacciner mot cancer 44
Sara Mangsbo med flera

RCC i samverkan

Vill öka kunskapen om följder i lilla bäckenet 54
Annika Sjövall

Tema strålbehandling

Historiskt nordiskt trippelhelixprojekt 58
Hans Dahlin med flera

Så ska strålningen stärkas i Sverige 76
Utdrag ur rapport

”Vi saknar starka forskningsmiljöer” 80
Evelyn Pesikan, Bosse Johansson

”Strålbehandling har tappat status” 82
Evelyn Pesikan, Magnus Gotander

Tekniken utvecklas mer än samarbetet 86
Evelyn Pesikan, Pär Olsson

Tjock- och ändtarmscancer

Antibiotika ökar risk att drabbas 90
Bethany Van Guelpen, Sophia Harlid

Utbildning

Ärftlighet och bröstcancer-behandling – utredning, testning och handläggning i samband med bröstcancer-diagnos 97

CDK 4/6-hämmare i klinisk praxis med fokus på dosering och biverkningshantering: vad real-world evidence kan lära oss 97

Fördjupa dina kunskaper med webbinarier på pfizerplay.se 98

Redaktörens rader 3

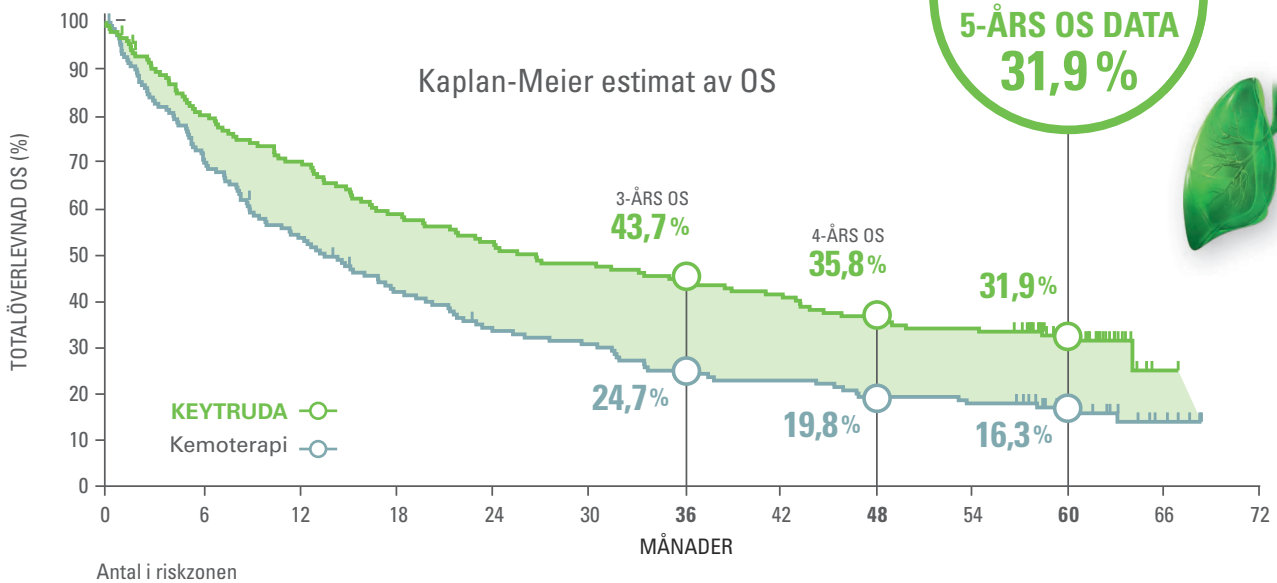
Redaktionsråd 4

Notiser 8

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

Med KEYTRUDA® lever nästan var tredje efter fem år[1]

metastaserad
NSCLC
PD-L1 TPS >50 %
5-ÅRS OS DATA
31,9 %



Antal i riskzonen

KEYTRUDA	154	121	106	89	78	73	66	62	54	51	20	0	0
Kemoterapi	151	108	88	61	48	44	35	33	28	26	13	3	0

Primärt effektmått: Resultat för PFS i KEYTRUDA® armen (n=154) jämfört med Kemoterapi-armen (n=151) från KEYNOTE-024: mPFS 7,7 månader jämfört med 5,5 månader (HR 0,50, 95 % KI 0,39–0,65, P < 0,001); **Sekundärt effektmått**: Totalöverlevnad (OS) och Objektiv svarsfrekvens (ORR) 46,1% (95% KI 38,1-54,3) jämfört med 38,1% (95% KI 23,8-39,2); **Median uppföljningstid**: 59,9 månader (range: 55.1-68.4)[2]

	N	Händelser (%)	HR (95% KI)	Median OS mån (%)
KEYTRUDA	**154**	**130 (66,6)**	**0,62 (0,48-0,81)**	**26,3 (18,3-40,4)**
Kemoterapi	151	123 (81,5)		13,4 (9,4-18,3)

Referenser: 1. Reck, Martin et al. "Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ≥ 50." *Journal of Clinical Oncology 2021 39:21, 2339-2349.*

KEYTRUDA® (pembrolizumab) 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Monoklonal antikropp, PD-1-hämmare, Rx, Subventioneras ej, SPC 08/2021.

INDIKATIONER NSCLC:
Icke småcellig lungcancer (NSCLC)
KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med:
- metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) i första linjen vars tumörer uttrycker PD L1 i ≥ 50 % av tumörcellerna och inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK.
- lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC vars tumörer uttrycker PD L1 i ≥ 1% av tumörcellerna och som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregi. Patienter vars tumörer är positiva för mutationer i EGFR eller ALK ska även ha erhållit målstyrd behandling innan de behandlas med KEYTRUDA.

KEYTRUDA som kombinationsbehandling är indicerat för vuxna patienter med:
- metastaserad icke-skivepitel NSCLC i första linjen vars tumörer inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK, med platinabaserad kemoterapi innehållande pemetrexed.
- metastaserad NSCLC av skivepiteltyp i första linjens behandling med karboplatin och antingen paklitaxel eller nab-paklitaxel.

KONTRAINDIKATIONER: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET**: Immunrelaterade biverkningar, inklusive allvarliga fall och fall med dödlig utgång, har förekommit hos patienter som fått pembrolizumab. Vid förekomst av immunrelaterade biverkningar ska nödvändiga åtgärder vidtas enligt anvisningar i produktresumén. **INTERAKTIONER**: Användning av systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel före start av pembrolizumab bör undvikas på grund av potentiell påverkan på pembrolizumabs farmakodynamiska aktivitet och effekt.

För fullständig information se www.fass.se

MSD

msd.se 08-587 135 00

Copyright© 2021 Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB.

SE-LAM-00082 10/2021

Ja från CHMP till Lumykras mot KRAS G12C-muterad lungcancer

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s vetenskapliga nämnd, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) rekommenderar EU-kommissionen att godkänna Lumykras (sotorasib) för behandling av patienter med avancerad KRASG12C-muterad icke-småcellig lungcancer som progredierat efter minst en linje av systemisk behandling.

– Om EU-kommissionen väljer att följa nämndens rekommendation innebär det att det för första gången kommer finnas en godkänd målriktad behandling för europeiska patienter som specifikt riktar sig mot denna relativt vanliga mutation, säger Sandra Eketorp Sylvan, medicinsk chef på Amgen Sverige.

CHMP grundar sitt positiva utlåtande på kliniska resultat som visar på ihållande respons och gynnsam nytta-riskprofil för Lumykras.

Icke-småcellig lungcancer, NSCLC, utgör över 80 procent av alla lungcancerfall (NSCLC = non-small-cell lung carcinoma). Mellan 13 och 15 procent av dessa har en mutation, KRASG12C, som leder till okontrollerad celldelning och som – hittills – inte varit möjlig att specifikt målrikta läkemedel mot. Patienter med KRASG12C-mutation som inte längre är hjälpta av första linjens behandling når, med de idag tillgängliga behandlingsalternativen, en progressionsfri överlevnad på cirka fyra månader.

Med Lumykras har Amgen lyckats med den utmaning som otaliga forskargrupper under de senaste fyra decennierna gått bet på, att ta fram en målriktad behandling som specifikt hämmar effekten av denna KRAS-mutation. Ett avgörande hinder har varit att KRAS-proteinet saknar naturliga fickor som en småmolekylhämmare kan binda till, men Amgen-forskarna fann en tidigare okänd räffla som Lumykras utnyttjar för att låsa det KRASG12C-muterade proteinet i ett inaktivt tillstånd vilket försämrar cancercellernas förmåga att dela sig och överleva.

CHMP grundar sitt positiva utlåtande på resultat från den kliniska fas II-studien CodeBreaK 100.

Källa: Amgen

Rapport klarlägger kunskapsstyrning

Hur kan RCC:s arbete med den nationella cancersatsningen bäst integreras i den nationella kunskapsstyrningen? Den frågan diskuteras i en rapport som tagits fram av konsultföretaget Lumell på uppdrag av styrgruppen för Nationellt system för kunskapsstyrning, SKS.

2018 gick alla regioner samman i Nationellt system för kunskapsstyrning hälso- och sjukvård. Det har lett fram till att vi idag har 26 nationella programområden (NPO) som arbetar med kunskapsstyrning för en evidensbaserad, likvärdig och resurseffektiv vård av hög kvalitet samt jämlik hälsa. Målen ska uppnås med hjälp av kunskapsstöd, till exempel nationella vårdprogram och standardiserade vårdförlopp samt genom stöd till uppföljning, exempelvis tillgängliggörande av data från hälsoregister.

Rapporten visar att RCC i samverkan på ett antal punkter skiljer sig från NKS motsvarande strukturer, NPO:erna. För att underlätta en stegvis integrering har en handlingsplan för stärkt samverkan mellan RCC i samverkans och övriga NPO:ers stödfunktioner påbörjats. Arbetet utgår från rapporten och utförs under ledning av Sveriges Kommuner och Regioner. Handlingsplanen kommer att beröra aktiviteter och utvecklingsinsatser under 2022 och framåt.

Källa: RCC i Samverkan

Övre mag-tarmkanalen: Godkänt för nivolumab + kemoterapi

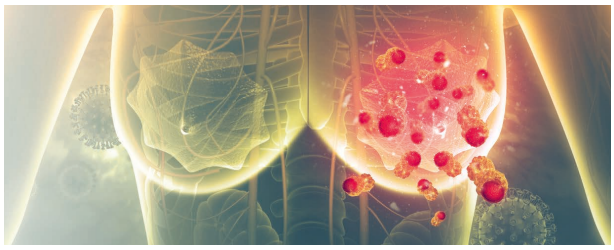
Europeiska kommissionen godkänner Opdivo i kombination med kemoterapi som första linjens behandling av vuxna patienter med HER2-negativt avancerat eller metastaserat adenocarcinom i magsäcken, magmunnen eller matstrupen, vars tumörer uttrycker PD-L1. Godkännandet baseras på positiva resultat från fas III-studien CheckMate-649.

Opdivo (nivolumab) i kombination med kemoterapi är den första godkända behandlingen som visar en signifikant förbättrad total överlevnad och progressionsfri överlevnad, jämfört med enbart kemoterapi hos denna patientgrupp.

En statistisk signifikant fördel i total överlevnad (OS) för kombinationen Opdivo och kemoterapi visades också hos patienter med PD-L1-uttryck CPS ≥ 1, och i hela randomiserade patientgruppen. Säkerhetsprofilen för kombinationen Opdivo och kemoterapi i CheckMate-649 var likvärdig med de redan kända biverkningsprofilerna för de olika läkemedlen som ingick i studien.

– Resultaten från studien CheckMate-649 visar en förbättrad total överlevnad för kombinationen jämfört med enbart kemoterapi, som länge varit standardbehandlingen. Med endast begränsade framsteg under det senaste decenniet vad gäller behandling av patienter med HER2-negativ cancer i övre mag-tarmkanalen, är detta godkännande extra glädjande och vi jobbar nu för att göra detta behandlingsalternativ tillgängligt för patienter i Sverige, säger Karin Andersson, medicinsk chef på Bristol Myers Squibb Sverige.

Källa: BMS



Godkänd kombination vid trippelnegativ bröstcancer

Keytruda (pembrolizumab) är nu godkänt i kombination med kemoterapi som första linjens behandling av lokalt återkommande inoperabel eller spridd trippelnegativ bröstcancer hos vuxna vars tumörer uttrycker PDL1 ≥ 10 enligt metoden CPS och som inte tidigare behandlats med kemoterapi för metastaserad sjukdom.

Trippelnegativ bröstcancer är en aggressiv form av bröstcancer och pembrolizumab är den första PD-1/PD-L1-hämmaren som i kombination med kemoterapi visar statistisk signifikant totalöverlevnadvinst.

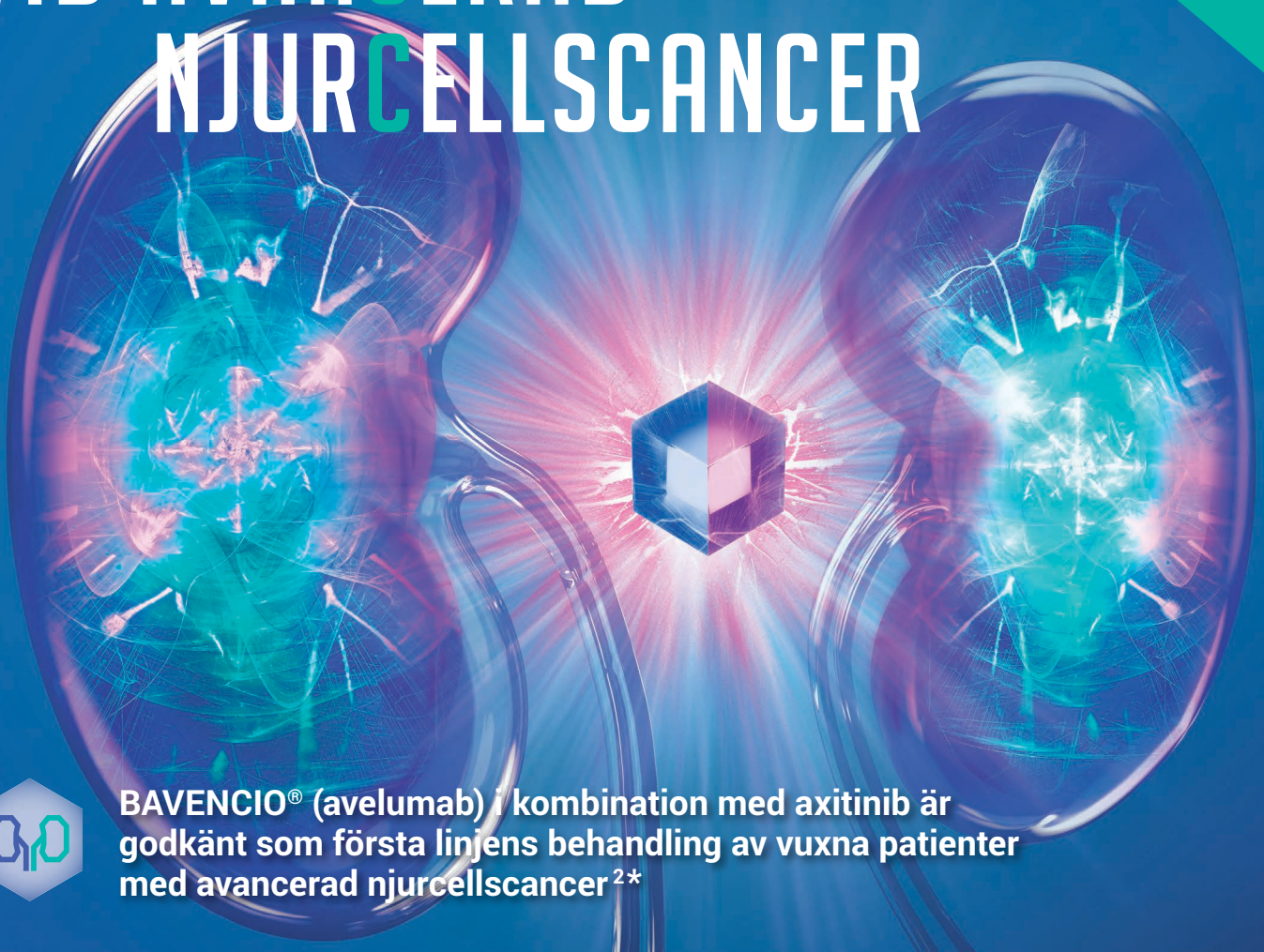
– Detta är ett nytt viktigt alternativ med immunonkologisk behandling för en grupp av patienter med trippelnegativ bröstcancer, säger Henrik Lindman, överläkare vid Akademiska sjukhuset i Uppsala.

Godkännandet baseras på slutlig analys från fas 3-studien Keynote-355 (N=847), där pembrolizumab i kombination med kemoterapi (nab-paklitaxel, paklitaxel eller gemcitabin/karboplatin) signifikant förbättrade den totala överlevnaden för patienter som uttryckte PD-L1 med CPS ≥10 (N=220), vilket minskade risken för dödsfall med 27 procent (HR=0, 73 [95 procent KI, 0,55–0,95]; p=0,0093), jämfört med enbart kemoterapi (N=103).

Källa: MSD

FÖRSTA LINJEN VID AVANCERAD NJURCELLSCANCER

Rekommenderas av NT-rådet[1]



BAVENCIO® (avelumab) i kombination med axitinib är godkänt som första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad njurcellscancer[2]*

* Den totala studiepopulationen i JAVELIN Renal 101-studien (n=886) inkluderade alla patienter, oavsett PD-L1-uttryck.

Ref: 1. www.janusinfo.se **2.** BAVENCIO Produktresumé, Merck Europe B.V. www fass.se.

BAVENCIO® ▼ (avelumab), L01XC31, Rx, EF. Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar. **Indikation:** BAVENCIO är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserad Merkelcellskarcinom (MCC). Bavencio är avsett som monoterapi för första linjens underhållsbehandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer (UC) som är progressionsfria efter platinabaserad kemoterapi. BAVENCIO i kombination med axitinib är avsett som första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad njurcellscancer (RCC). **Beredningsform och förpackningar:** 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. En injektionsflaska innehåller 10 ml (200 mg avelumab). **Dosering:** Rekommenderad dos av BAVENCIO som monoterapi är 800 mg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. Rekommenderad dos av BAVENCIO i kombination med axitinib är 800 mg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka och axitinib 5 mg taget peroralt två gånger dagligen (med 12 timmars intervall). **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Alla som ordinerar BAVENCIO måste ta del av utbildningsmaterial till patienter/vårdgivare. BAVENCIO kan orsaka infusionsrelaterade reaktioner omfattande feber, frossa, blodvallning, hypotoni, dyspné, väsande andning, ryggsmärta, buksmärta, urtikaria och immunrelaterade biverkningar som kan involvera lungor (pneumonit, interstitiell lungsjukdom), lever (hepatit), tarmar (kolit), bukspottkörtel (pankreatit), hjärta (myokardit), endokrina körtlar (endokrinopatier som sköldkörtelrubbningar, binjurebarksvikt, typ 1-diabetes mellitus), njurar (njursvikt, nefrit). Andra immunrelaterade biverkningar inklusive myosit, hypopituitarism, uveit, myastenia gravis, myastent syndrom, icke-infektiös cystit och Guillain Barrés syndrom har rapporterats. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner och immunrelaterade biverkningar där allvarlighetsgrad ska bedömas och behandling med BAVENCIO kan behöva senareläggas och kortikosteroider sättas in. Patienter ska premedicineras med ett antihistamin och paracetamol inför de fyra första infusionerna därefter enligt läkarens bedömning. Vid kombination av BAVENCIO och axitinib förekom en högre levertoxicitet jämfört med enbart BAVENCIO. Patienter ska kontrolleras oftare för leverfunktionsförändringar och symtom på detta jämfört med när BAVENCIO används som monoterapi. Användning av avelumab under graviditet rekommenderas endast då tillståndet hos kvinnan kräver att det är absolut nödvändigt. Fertila kvinnor ska rådas att undvika att bli gravida medan de behandlas med BAVENCIO och kvinnor som ammar ska rådas att inte amma under behandling. För ytterligare information se www.fass.se, www.merck.se, www.pfizer.se.
Senaste datum för översyn av produktresumén: oktober 2021.

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

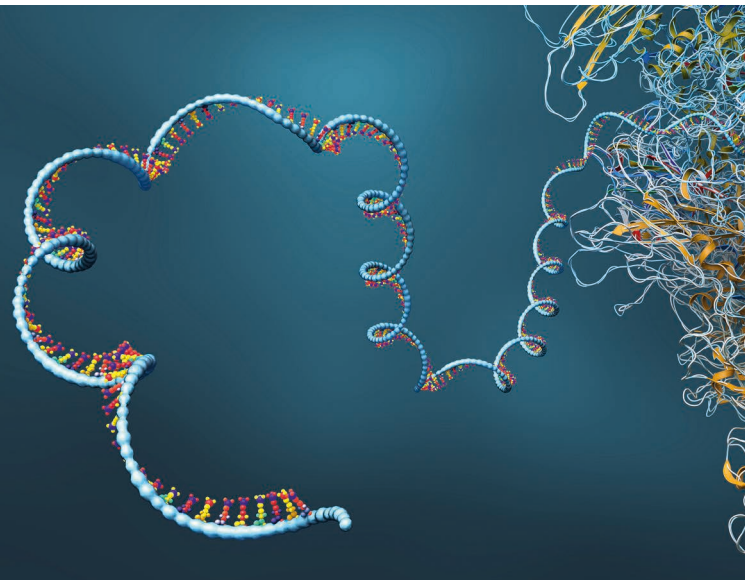
Merck AB, Box 3033, 169 03 Solna, 08-562 445 00
Pfizer AB, Vetenskapsvägen 10, 191 90 Sollentuna, 08-550 520 00

MERCK Pfizer

Merck och Pfizer har en strategisk allians för att gemensamt utveckla och kommersialisera BAVENCIO

BAVENCIO®
avelumab 20 mg/mL
Koncentrat till infusionsvätska, lösning
i kombination med axitinib

SE-AVEKI-00051 November 2021



Att ”fiska” efter biomarkörer förbättrar cancerdiagnostiken

Biomarkörer kan visa om vi bär på en särskild sjukdom. En tidig identifiering av biomarkörer är därför en nyckel för att kunna behandla sjukdomar i ett tidigt skede. Vissa biomarkörer är svåra att upptäcka och kräver särskild utrustning. Men med syntetiska receptorer kan diagnostiken förbättras, enligt ny forskning.

I sina studier har forskarna använt sig av syntetiska receptorer, en slags antikroppar i plast, för att identifiera två olika typer av biomarkörer. Resultaten har nyligen presenterats i två nya avhandlingar från Malmö universitet.

– Fokus i det här projektet har varit att erbjuda diagnostiska verktyg för individ-anpassad cancermedicin. Traditionellt är detta baserat på sekvenseringsteknik där vi kan karaktärisera cellernas DNA och försöka förstå de genetiska förändringarna som leder till sjukdom. Istället har vi fokuserat på proteinerna som generna kodar för, berättar Anil Incel, som nyligen försvarat sin avhandling Amino acid sequence and side chain specific synthetic receptors targeting protein phosphorylation.

Syftet med forskningen är att se till att medicinen bättre anpassas till personen som är sjuk. För att göra det här behöver forskarna studera biomarkörer som finns inne i cellen och som är specifika för en särskild cancer. Biomarkörerna är svåra att upptäcka eftersom de bara existerar i små mängder i kroppen.

– Vi har tagit fram ett material där biomarkörerna kan fångas in. Det är ungefär som när man ska ut och fiska. Det finns mycket fisk, men oftast vill människor ha en särskild art. Mitt jobb är att ”fiska” en typ av cancerrelaterade biomarkörer från en väldigt komplex mix, förklarar Anil Incel.

Anil Incel och kollegan Liliia Mavliutova, som också nyligen disputerat, ingår i det europeiska nätverket BioCapture. I sina studier har de båda använt sig av så kallade MIP:s, molecularly imprinted polymers, för att identifiera två olika typer av biomarkörer. Medan Anil Incel fokuserat på fosforylerade proteiner har Liliia Mavliutova tittat närmare på glykaner, en form av proteinbundna socker.

– Vi har utvecklat syntetiska receptorer som riktar in sig på tumörspecifika glykaner, berättar Liliia Mavliutova, som presenterat sina studier i avhandlingen Molecularly imprinted micro and nanoparticles for cancer associated glycan motifs.

Källa: Malmö universitet

Enkelt att hålla koll på nyheter

Anmäl dig till vårt Nyhetsbrev genom QR-koden nedan så får du en veckovis sammanställning av nyhetsflödet inom cancerområdet samt aktuella utbildningar och webbinarier att ta del av. Scanna bara QR-koden med kameran på din telefon.

Välkommen som prenumerant!

Skåne först ut med ny cellterapi mot myelom

CAR-T är en behandling som redan prövats på andra former av cancer. Men nu behandlar Skånes universitetssjukhus, som första sjukhus i Sverige, en patient med myelom med metoden.

– På sikt är förhoppningen att den här typen av behandling ska kunna leda till långvarig sjukdomskontroll, och kanske för en del patienter till och med bot och det för en sjukdom som i dagsläget inte är att betrakta som botbar, säger Stina Wichert, överläkare inom hematologi på Skånes universitetssjukhus.

CAR-T kan enkelt beskrivas som ett sätt att ”omprogrammera” patientens eget immunförsvar till att attackera en sjukdom. Behandlingen börjar med att patienten genomgår en så kallad leukaferes. En procedur som tar två till tre timmar och där man samlar in vita blodkroppar, som sedan fraktas till ett speciallaboratorium.

– I det här fallet har cellerna skickats till ett laboratorium i USA. På laboratoriet modifierar de sedan cellerna genetiskt, säger Stina Wichert.

Man modifierar de egna T-cellerna att på sin yta uttrycka en helt ny antigenreceptor (CAR), som gör att de binder till och aktiveras av en viss typ av cancerceller. Hos en person som har myelom är det plasmacellerna som är tumöromvandlade.

När T-cellerna modifierats i laboratoriet flygs de tillbaka till Sverige och förs sedan tillbaka till patienten genom en infusion med förhoppning om att de ska bekämpa cancern.

CAR-T-behandlingen av myelom på Skånes universitetssjukhus, där en patient hittills har behandlats med metoden, är en del av en stor internationell forskningsstudie som heter Cartitude-4.

Källa: Skånes universitetssjukhus

REKOMMENDERAT AV NT-RÅDET[2]

OPDIVO (nivolumab) i kombination med YERVOY (ipilimumab) och två behandlingscykler platinabaserad kemoterapi är indicerat för första linjens behandling av vuxna med metastaserande icke-småcellig lungcancer vars tumörer varken har sensibiliserande EGFR-mutation eller ALK-translokation.

Första godkända behandlingen vid 1L NSCLC med dubbel immunterapi

– oavsett histologi eller PD-L1-uttryck[1]

NT-rådet anser att behandling med dubbel immunterapi + 2 cykler kemoterapi enligt godkänd indikation är kostnadseffektivt och ett av de behandlingsalternativ som bör användas i 1L vid NSCLC.[2]

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

+ 2 cykler kemoterapi

1 OPDIVO Produktresumé 19 oktober 2021.
2 NT-rådets yttrande till regionerna 2021-07-01: Keytruda (pembrolizumab), Opdivo (nivolumab) och Tecentriq (atezolizumab) för behandling av icke-småcellig lungcancer i första linjen.

OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC17. **Indikationer**: Opdivo är indicerat för behandling av vuxna med:
- metastaserande icke-småcellig lungcancer vars tumörer varken har sensibiliserande EGFR-mutation eller ALK-translokation, första linjens behandling i kombination med Yervoy och två behandlingscykler platinabaserad kemoterapi
- lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi
- icke-resektabelt malignt pleuramesoteliom, första linjens behandling i kombination med Yervoy

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Opdivo är associerat med immunrelaterade biverkningar som kan påverka flera system i kroppen samtidigt. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Opdivo eller kombinationsbehandling med Opdivo göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. *Icke-småcellig lungcancer och skivepitelial huvud- och halscancer efter tidigare behandling med kemoterapi*: 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, 10 ml eller 24 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 19 oktober 2021. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

YERVOY® (ipilimumab) 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC11. **Indikationer:** Yervoy är indicerat för behandling av:
- metastaserande icke-småcellig lungcancer hos vuxna vars tumörer varken har sensibiliserande EGFR-mutation eller ALK-translokation, första linjens behandling i kombination med Opdivo och två behandlingscykler platinabaserad kemoterapi.
- icke-resektabelt malignt pleuramesoteliom hos vuxna i kombination med Opdivo som första linjens behandling.

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Yervoy är associerat med inflammatoriska biverkningar till följd av förhöjd eller alltför hög immunaktivitet (immunrelaterade biverkningar). Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Yervoy eller kombinationen av Yervoy och Opdivo göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 17 aug 2021. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol Myers Squibb™

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

immunonkologi.se

SEPTEMBER 2021 7356-SE-2100051

VR i kampen mot sjukdom

I ett samarbete mellan Medicinska fakulteten och LTH, har ett verktyg för Virtual reality (VR) för medicinska forskare utvecklats. Detta hjälper forskare att visualisera data som genereras från de avancerade sekvenseringsteknikerna och ger dem möjlighet att processa information på ett mer interaktivt sätt.

Avancerade tekniker inom DNA- och RNA-sekvensering har på ett dramatiskt sätt öppnat upp för att kunna studera enskilda celler i vävnader på ett mer genomgripande sätt än som tidigare var möjligt.

– Ett sätt att använda sekvensering är när man mäter genaktiviteten i enskilda celler. Det är viktigt till exempel när man analyserar sällsynta celltyper eller vill skilja cancerceller från normala celler. För att kunna få en ordentlig bild krävs att man undersöker tusentals celler, vilket i sin tur skapar enorma mängder numerisk data, säger Shamit Soneji, forskare vid Lunds universitet.

Den stora utmaningen med sekvenseringsteknikerna är att de skapar stora mängder data och kräver omfattande databehandling för att man ska kunna förstå de komplexa biologiska processerna och tolka all information. Analysen görs av specialister – bioinformatiker – vilka skriver och skapar den mjukvara som krävs för detta.

Men Shamit Soneji, som själv är bioinformatiker, har upptäckt behovet av mer interaktiva och åskådliga metoder för att visualisera data så att forskare själva – utan kunskaper i bioinformatik – lättare ska kunna analysera informationen. Han kontaktade därför LTH för att inleda samarbetsprojektet med hjälp av deras experter inom VR.

Källa: Lunds universitet

Rehabilitering vid sarkom i blixtbelysning i ny rapport

Syftet med denna rapport var att undersöka hur sarkompatienter upplever att de får de rehabiliteringsinsatser som de behöver och har rätt till. Ur resultatet från patientdelen styrks misstanken om att det är många som inte får sitt rehabiliteringsbehov uppfyllt. Resultatet visar på flera områden där det finns möjligheter till utveckling. Samtidigt finns det andra områden där det fungerar bra och många är nöjda över bemötandet när de väl kommit rätt. Det patienterna säger speglar i många hänseenden det som också vårdpersonalen upplever. Personalen upplever att det är mycket som fungerar bra och att det finns ett stort engagemang bland personalen. Dock finns det inte alltid tid att göra allt som de önskar, både vad gäller patientkontakt och utvecklingsarbete.

Viktiga punkter utifrån patienternas perspektiv:

- Att det aktivt erbjuds rehabiliteringsinsatser och att behovet följs upp kontinuerligt
- Att rehabiliteringsinsatser i större utsträckning kan ske lokalt och att när det sker så är överlämningen aktiv
- Tydlig information om vanliga biverkningar efter operation, behandling eller medicinering, för att vara förberedd och kunna hålla koll på tidiga tecken
- Att det upprättas en vårdplan där rehabiliteringsinsatser finns med
- Nåbarhet och tid för frågor vid kontakt med kontaktsjuksköterska
- Fler former av gruppträffar, både informationsträffar och där chans finns till att höra berättelser om hur andra patienter haft det, gärna i positiv bemärkelse
- Kortare tid mellan kontroller (provtagning/röntgen) och meddelande om provresultat
- Digitala lösningar ses som positivt, främst då fysiska möten inte är möjliga

Källa: Nätverket mot cancer

Fas III-studie visar positiva resultat

Fas III-studien CheckMate-816 visar att Opdivo i kombination med kemoterapi som neoadjuvant behandling förbättrar händelsefri överlevnad hos patienter med kirurgiskt resekterbar icke-småcellig lungcancer.

CheckMate-816 är den första fas III-studien med en immunterapibaserad kombinationsbehandling som visat signifikant förbättrad händelsefri överlevnad (EFS) och patologiskt komplett respons som neoadjuvant behandling av icke-småcellig lungcancer.

Dessa positiva resultat stärker den förbättrade effekten som visats för Opdivo (nivolumab) som behandling vid tidiga stadier av cancer i fyra fas III-studier: Lungcancer, urotelial cancer, matstrupscancer eller cancer i övergången mellan matstrupe och magsäck samt malignt melanom.

Interimsanalysen visar att Opdivo i kombination med kemoterapi, insatt före kirurgi, hos patienter med resekterbara tumörer i stadium IB till IIIA, signifikant förbättrar den händelsefria överlevnaden (EFS), ett av studiens två primära effektmått, jämfört med enbart kemoterapi. Studiens andra primära effektmått, patologiskt komplett respons (pCR), förbättrades signifikant med kombinationen jämfört med kemoterapi, enligt tidigare presenterade resultat. Säkerhetsprofilen för Opdivo i kombination med kemoterapi överensstämde med tidigare rapporterade studier inom NSCLC.

Källa: BMS

REKOMMENDERAS AV NT-RÅDET[2]

NYCKEL TILL FÖRBÄTTRAD TOTAL ÖVERLEVNAD

BAVENCIO immunterapi med signifikant överlevnadsvinst* som **första linjens underhållsbehandling** av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer (UC).[1†]

* 22,1 månader median total överlevnad (mOS) BAVENCIO + BSC vs. 14,6 månader median total överlevnad med enbart BSC. (HR: 0,70; 95 % KI: 0,56; 0,86); p= 0.0008

† Patienter som är progressionsfria efter platinabaserad kemoterapi

BSC: best supportive care (bästa stödjande vård); **OS:** Overall survival (Total överlevnad); **mOS:** Median total överlevnad; **HR:** Hazard ratio

Ref. 1. BAVENCIO Produktresumé, Merck Europe B.V. www fass.se **2.** www.janusinfo.se

BAVENCIO® ▼ (avelumab), L01XC31, Rx, EF. Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar. **Indikation:** BAVENCIO är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserad Merkelcellskarcinom (MCC). Bavencio är avsett som monoterapi för första linjens underhållsbehandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer (UC) som är progressionsfria efter platinabaserad kemoterapi. BAVENCIO i kombination med axitinib är avsett som första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad njurcellscancer (RCC). **Beredningsform och förpackningar:** 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. En injektionsflaska innehåller 10 ml (200 mg avelumab). **Dosering:** Rekommenderad dos av BAVENCIO som monoterapi är 800 mg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. Rekommenderad dos av BAVENCIO i kombination med axitinib är 800 mg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka och axitinib 5 mg taget peroralt två gånger dagligen (med 12 timmars intervall). **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Alla som ordinerar BAVENCIO måste ta del av utbildningsmaterial till patienter/vårdgivare. BAVENCIO kan orsaka infusionsrelaterade reaktioner omfattande feber, frossa, blodvallning, hypotoni, dyspné, väsande andning, ryggsmärta, buksmärta, urtikaria och immunrelaterade biverkningar som kan involvera lungor (pneumonit, interstitiell lungsjukdom), lever (hepatit), tarmar (kolit), bukspottkörtel (pankreatit), hjärta (myokardit), endokrina körtlar (endokrinopatier som sköldkörtelrubbningar, binjurebarksvikt, typ 1-diabetes mellitus), njurar (njursvikt, nefrit). Andra immunrelaterade biverkningar inklusive myosit, hypopituitarism, uveit, myastenia gravis, myastent syndrom, icke-infektiös cystit och Guillain Barrés syndrom har rapporterats. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner och immunrelaterade biverkningar där allvarlighetsgrad ska bedömas och behandling med BAVENCIO kan behöva senareläggas och kortikosteroider sättas in. Patienter ska premedicineras med ett antihistamin och paracetamol inför de fyra första infusionerna därefter enligt läkarens bedömning. Vid kombination av BAVENCIO och axitinib förekom en högre levertoxicitet jämfört med enbart BAVENCIO. Patienter ska kontrolleras oftare för leverfunktionsförändringar och symtom på detta jämfört med när BAVENCIO används som monoterapi. Användning av avelumab under graviditet rekommenderas endast då tillståndet hos kvinnan kräver att det är absolut nödvändigt. Fertila kvinnor ska rådas att undvika att bli gravida medan de behandlas med BAVENCIO och kvinnor som ammar ska rådas att inte amma under behandling. För ytterligare information se www.fass.se, www.merck.se, www.pfizer.se.
Senaste datum för översyn av produktresumén: oktober 2021.

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

SE-AVEBL-00048 November 2021

Merck AB, Box 3033, 169 03 Solna, 08-562 445 00
Pfizer AB, Vetenskapsvägen 10, 191 90 Sollentuna, 08-550 520 00

Merck och Pfizer har en strategisk allians för att gemensamt utveckla och kommersialisera BAVENCIO

MERCK Pfizer

BAVENCIO® avelumab 20 mg/mL
Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Onkologi i Sverige uppmärksammar

En ny fysisk och digital mötesplats för cancerdrabbade är på väg att ta form i Stockholm. Specialistsjuksköterskan Marie Wahlström-Norlin är projektledare för Kraftens Nav.

Kraftens Nav

– planering i full gång för en efterlängtad mötesplats för cancersjuka och anhöriga

Att ha en potentiellt dödlig sjukdom och utstå tuffa behandlingar är en verklighet som cancerpatienter handskas med under sjukdomsprocessen. Men vad händer när den medicinska behandlingsperioden är slut? Vem behandlar den ensamhet som många cancerdrabbade vittnar om i samtal till stödlinjer? Utvecklingsprojektet Kraftens Nav, som initierats av RCC i samråd med patient- och närståenderepresentanter, hoppas kunna råda bot på ensamhetskänslan genom att skapa en fysisk och digital mötesplats för cancerberörda i Stockholm.

Specialistsjuksköterskan Maria Wahlström-Norlin, som sedan tre år arbetar på RCC:s stödlinje Cancerrådgivningen, är projektledare för Kraftens Nav, som än så länge befinner sig i planeringsfas.

Maria Wahlström-Norlin blev klar specialistsjuksköterska på 90-talet och har lång erfarenhet av palliativ vård, bland annat på ASIH Dalen och Ersta sjukhus.

– För mig har det varit en kraftkälla att arbeta med palliativ vård. Hur sjuka patienterna än är så är det ett givande jobb. Man får så mycket tillbaka och det finns alltid sådant man kan göra för att hjälpa dem att fortsätta att se den friska sidan av sig själva, säger Maria Wahlström-Norlin, som även har en fyraårig utbildning i uttryckande konst (Expressive arts) och ser konstterapi, trädgårdsterapi och musikterapi som en naturlig form av ”friskvård”.

> ***”Vi är fortfarande i utvecklingsfasen och arbetar nu med att via olika workshops samla in information om vilka behov som finns, vilket slags stöd som behövs. Kraftens Nav ska utformas och styras av patienter och närstående.***

KRAFTENS HUS EN FÖREBILD

Redan för 15 år sedan väcktes idén om att hitta en plats där cancersjuka och deras anhöriga kunde träffas under trevliga, avspända former för att möta andra i en liknande situation.

En förebild för en sådan framtida typ av mötesplats för cancerpatienter, närstående och efterlevande är Kraftens Hus i Borås som startade för tre år sedan och stöttats av bland annat RCC Väst i samarbete med många olika aktörer.

– Ja, Kraftens Hus, som nu öppnar även i Göteborg, är en viktig inspirationskälla för oss. Vi har kontakt med varandra och vi kommer att besöka dem under hösten. Det finns även andra verksamheter och organisationer som arbetar med stöd peer-to-peer att ta lärdom från.

Projektet Kraftens Nav drogs igång för ett år sedan och har garanterats ett tvåårigt stöd av RCC som inbegriper lokalkostnader.

I projektgruppen ingår representanter från RCC och PNR (Patient-och närståenderådet) samt forskare från Karolinska Institutet.

– Vi är fortfarande i utvecklingsfasen och arbetar nu med att via olika workshops samla in information om

Ensamhet är ett stort problem för många cancerpatienter och deras närstående. Målet med Kraftens Nav är att skapa en plats där man kan träffas och utbyta erfarenheter och även få ny kunskap om cancer via föreläsningar.

vilka behov som finns, vilket slags stöd som behövs. Kraftens Nav ska utformas och styras av patienter och närstående.

DELA TANKAR OCH ERFARENHETER

– Det är viktigt att vi hittar en fysisk, lättillgänglig plats, fortsätter hon. I Stockholm är det numera bara bröstcancerföreningen Amazona som har en lokal. När vi väl har hittat en lämplig lokal blir det inte svårt att fylla den med innehåll, säger Maria och tillägger att Kraftens Nav ska bli en mötesplats för alla slags cancerpatienter och deras anhöriga. En samlingspunkt där man kan dela tankar och erfarenheter med varandra.

– Vi vill också ha en integration med vården och hoppas kunna hålla digitala föreläsningar, som ju är ett bra verktyg. Planen är att Kraftens Nav ska bli en dynamisk, levande plattform.

Hon betonar att projektet ska ses som ett komplement till den vanliga sjukvården.

> ***”Vi vill också ha en integration med vården och hoppas kunna hålla digitala föreläsningar, som ju är ett bra verktyg. Planen är att Kraftens Nav ska bli en dynamisk, levande plattform.***

– Det är inte frågan om att konkurrera med den verksamhet som bedrivs inom cancerrehabiliteringen. Idag lever man ofta länge med en cancersjukdom och för att kunna utveckla egenvården är det viktigt att få ta del av andras erfarenheter. Värdet i att få träffa andra som har upplevt samma sak är ett outforskat område, konstaterar hon och berättar att hon i sitt arbete med psykosocialt stöd på Cancerrådgivningen dagligen får signaler om den stora ensamhet många cancerberörda lider av.

– Under pandemin blev detta extra tydligt och vi har också märkt att de närstående påverkades starkt. Vi hoppas att Kraftens Nav och de möten och spontana diskussioner som förhoppningsvis kommer att uppstå där inte bara ska minska den utbredda ensamhetskänslan utan även bidra till nya kunskaper, säger Maria Wahlström-Norlin, som räknar med att kunna öppna dörrarna till denna nya mötesplats någon gång nästa år.

EVELYN PESIKAN
FRILANSJOURNALIST OCH MEDICINSK SKRIBENT

FOTO: PÄR OLSSON

Tafinlar® (dabrafenib) + Mekinist® (trametinib)

Tafinlar® Mekinist® – en tablettbaserad behandling vid adjuvant och metastaserande malignt melanom[1]

Ta del av vår 5-årsdata samt studieresultat på www.medhub.se. Där kan du även boka tid för ett informationsmöte om du vill veta mer om våra studieresultat.

Vill du få digital information till din e-post?

Scanna QR-koden med kameran på din mobiltelefon och anmäl dig via formuläret.

Referens: 1. Tafinlar produktresumé 2021-01-11, Mekinist produktresumé 2021-01-14, www.fass.se.

Tafinlar® (dabrafenib) Rx, F, ATC-kod: L01EC02

Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder. Vid adjuvant behandling av melanom, ska patienterna behandlas under en period av 12 månader om det inte finns sjukdomsåterfall eller oacceptabla biverkningar.

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 och som kombination för behandling av vuxna patienter med melanom i Stadie III med en BRAF V600-mutation, efter fullständig resektion och vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer 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. Om patientens feber stiger över eller är lika med 38,5 grader ska behandlingen tillfälligt stoppas. Febern kontrolleras med hjälp av febernedsättande läkemedel. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2021-01-11. SE2102104403

Mekinist® (trametinib) Rx, F, ATC-kod: L01EE01

Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder. Vid adjuvant behandling av melanom, ska patienterna behandlas under en period av 12 månader om det inte finns sjukdomsåterfall eller oacceptabla biverkningar.

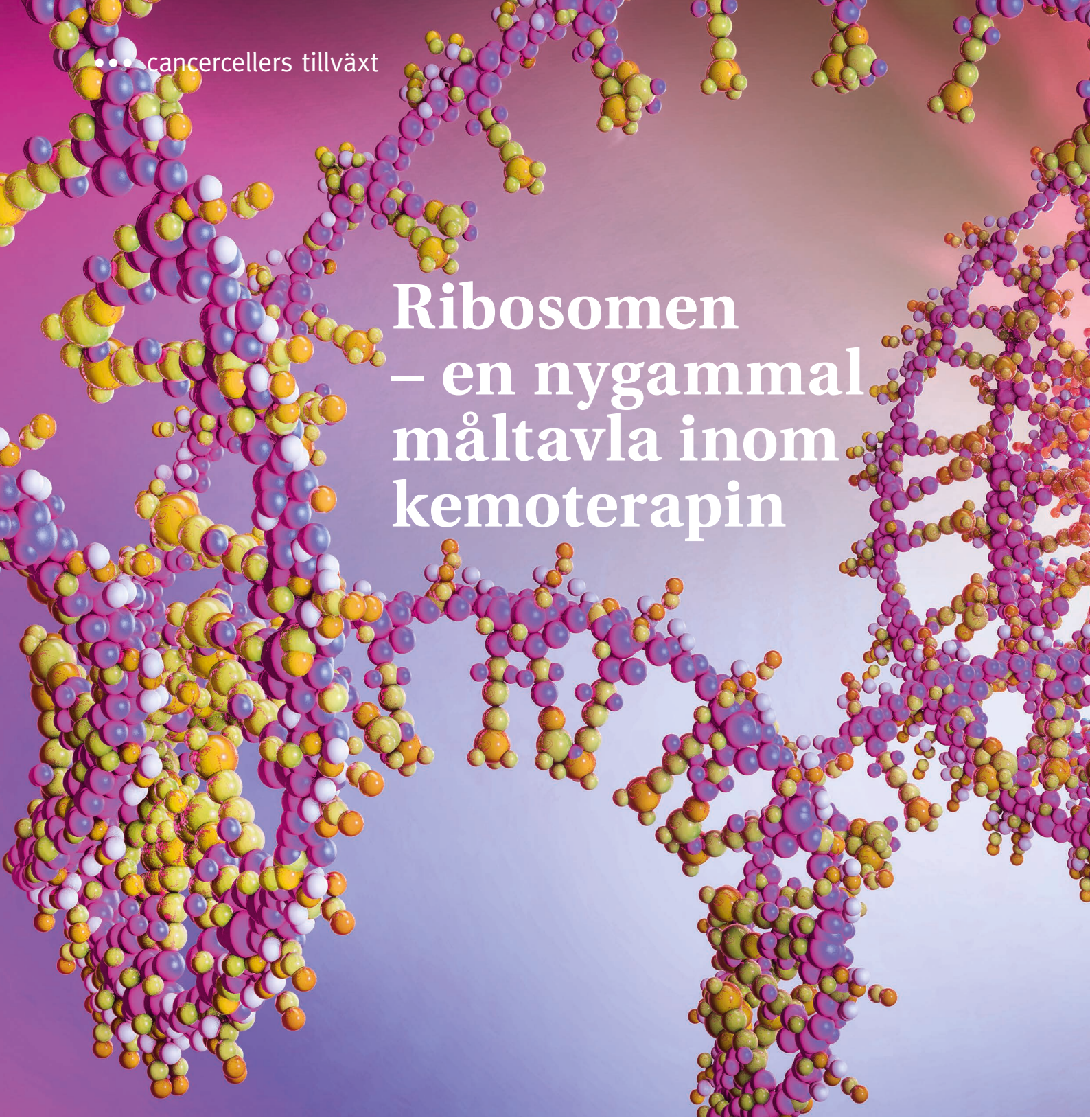
Beredningsform: Tabletter á 0,5 mg eller 2 mg. **Verksamma beståndsdelar:** trametinib. **Indikation:** Trametinib som monoterapi eller i kombination med dabrafenib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation och som kombination för behandling av vuxna patienter med melanom i Stadie III med en BRAF V600-mutation, efter fullständig resektion och vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer 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. Vänligen se Tafinlar SmPC avseende dosmodifikationer. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2021-01-14. SE2102104403

Om du vill rapportera en biverkan eller oönskad händelse, kontakta biverkningsenheten på Novartis.
Telefon: 08-732 32 00. Postadress: Biverkningsenheten, Novartis, Box 1218, SE-164 28 Kista, Sweden.

Novartis Sverige AB, Box 1218, 164 28 Kista, tel 08-732 32 00, www.novartis.se

NOVARTIS

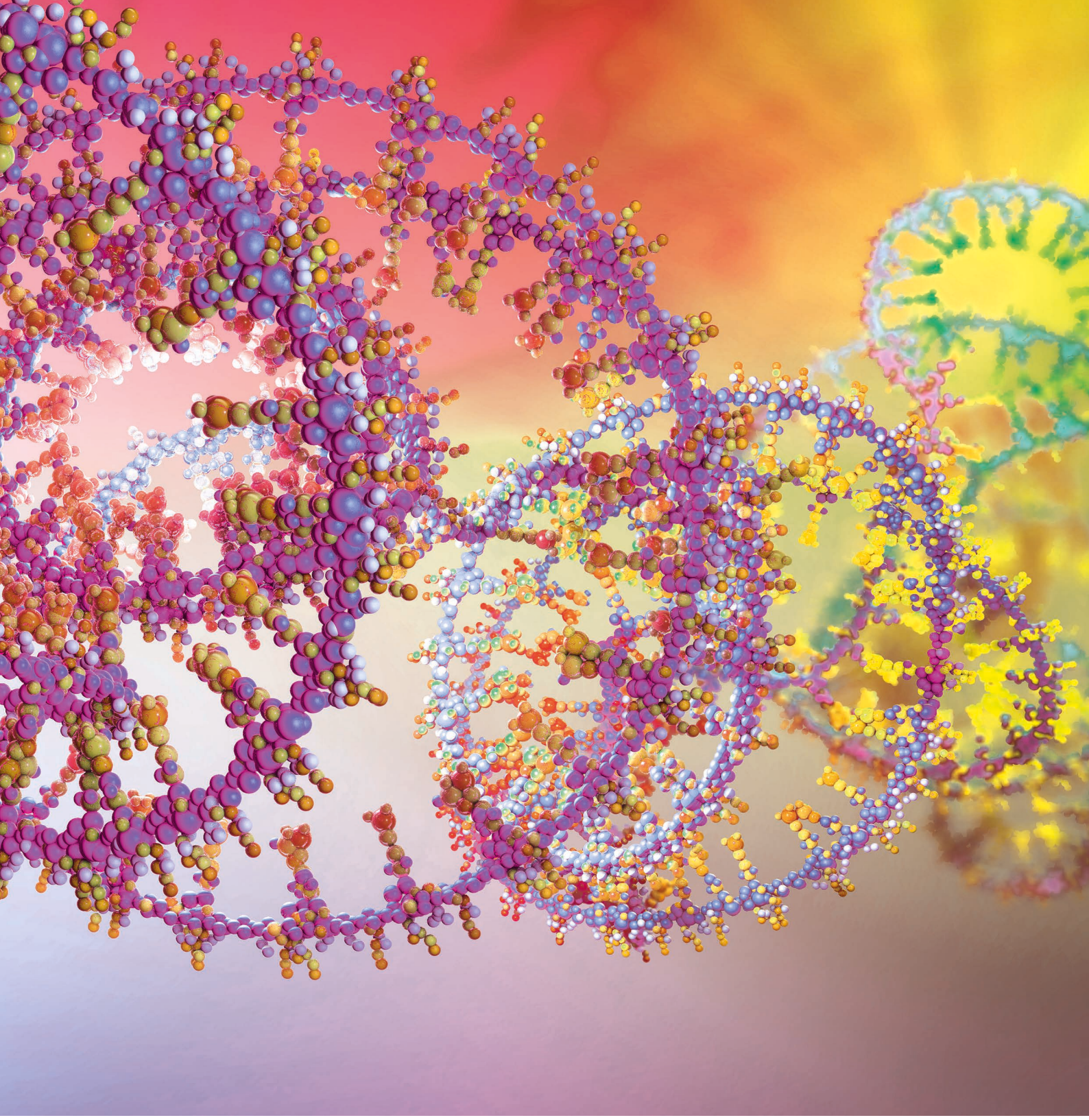
SE2104166087



Ribosomen – en nygammal måltavla inom kemoterapin

– nya rön om cancercellers tillväxt öppnar

För att en cell ska kunna växa och dela på sig behöver den tillverka nya proteiner. Detta gäller även för cancerceller. I en ny studie som publicerats i Science Advances har forskare vid Karolinska Institutet undersökt proteinet eIF4A3 och dess roll i cancercellers tillväxt. Studien visar att genom att blockera eller minska tillverkningen av detta protein, uppstår andra processer som gör att cancercellernas tillväxt och celldelning upphör och att de så småningom dör. Här beskriver docent **Mikael Lindström** vad den nya kunskapen kan innebära för framtida möjliga cancerbehandlingar.



för framtida möjlighet i cancerbehandling

De senaste decennierna har gett oss en större insikt i hur olika cancersjukdomar utvecklar sig på molekylär nivå. Vi har också upplevt utvecklingen av nya terapiformer mot cancer som till exempel skräddarsydda små molekyler, antikroppar, samt andra former av immunterapier. Tillkomsten av precisionsmedicin har inlett en ny era som implicerar högre behandlingsselektivitet med möjlighet till färre biverkningar. Cancerbehandling är dock fortfarande starkt beroende av de standardiserade behandlingsmetoderna inklusive konventionell kemoterapi som slår brett mot cancern men som visserligen ofta också kan komma med påtagliga biverkningar. Även inom detta fält fortgår forskningen. Ett område som har rönt uppmärksamhet inom pre-klinisk utveckling av cancerläkemedel är inhibitorer mot cancercellens energikrävande produktion av proteinfabriker, ribosomerna. Vi har i en tidigare studie utvärderat redan godkända läkemedel och deras påverkan på ribosombiogenesen. I vår senaste studie, publicerad i Science

Läkemedel	Principiell mekanism	Påverkan på ribosombiogenesen
Actinomycin D	*DNA-interkalation* *Transkriptionsinhibitor*	*Interkalering i rDNA, förhindrar rDNA-transkription*
Mitoxantrone	*DNA-interkalation* *Hämmar topoisomeras II*	*Interkalering i rDNA, förhindrar rDNA-transkription*
Doxorubicin	*DNA-interkalation* *Hämmar topoisomeras II*	*Interkalering i rDNA, hämmar rDNA-transkription*
Mitomycin C	*DNA-interkalation, alkylerare*	*Alkylerar rDNA, hämmar rDNA-transkription*
Cisplatin	*Platinumförening, alkylerare* *Inhibering av DNA-replikation*	*Tvärbindning av rDNA hämmar transkription*
Oxaliplatin	*Platinumförening, alkylerare* *Inhibering av DNA-replikation*	*Hämmar rDNA-transkription och rRNA-processning*
5-Fluorouracil	*Pyrimidinanalog, inhiberar tymidylatsyntas*	*Stör rRNA syntes och rDNA-transkription*
Metotrexat	*Folsyraantagonist, hämmar dihydrofolatreduktas*	*Inhiberar rDNA-transkription*
Camptothecin	*Hämmar topoisomeras I*	*Partiell inhibering av rDNA-transkription*
Etoposide	*Hämmar topoisomeras II*	*Partiell inhibering av rDNA-transkription*
Topotecan	*Hämmar topoisomeras I*	*Hämmar rDNA-transkription*
Homoharringtonine	*Förhindrar mRNA-translation*	*Negativ påverkan på ribosomsammansättning*
Everolimus	*Hämmar mTOR-beroende processer*	*Dämpar rDNA-transkription och andra RiBi steg*
Bortezomib	*Proteasomhämmare*	*Stör bildning och omsättning av ribosomer*

Tabell 1. Exempel på olika cytostatika som negativt påverkar ribosomsyntesen.

Advances, presenterar vi data som visar på en ny möjlighet, en ny inkörsport, att i framtiden mer effektivt angripa cancercellens produktion av ribosomer samtidigt som vi aktiverar p53 på olika sätt.

VARFÖR RIBOSOMEN?

Fokus för forskargruppens verksamhet, som startade 2015 i och med rekrytering av professor Jiri Bartek till Karolinska Institutet och SciLifeLab är bland annat att förstå vad som sker i cellen när fel uppstår i tillverkningen av ribosomer samt att mer i detalj undersöka verkningsmekanismer för läkemedel som blockerar denna process i cancerceller. Vi inriktar oss på förståelsen för produktion av ribosomalt RNA (rRNA) och sammansättningen av ribosomer. Varför fokus på just ribosombiogenesen (hädanefter förkortat RiBi) snarare än translation av mRNA? Det finns tre huvudsakliga motiv. 1) RiBi är en process som ofta är uppreglerad i cancerceller jämfört med normala celler. 2) Flera välkända cytostatika påverkar RiBi negativt. 3) Blockering av RiBi-processen är en mycket stark signal för att aktivera cellens skyddsprotein p53. Utvecklat mer i detalj, det första motivet är att steget från att vara en normal cell till att bli en cancercell kräver nya egenskaper samt förlust av olika cellulära skyddsmekanismer. Då cancerceller rent generellt anses ha en obegränsad delningspotential, och ofta en högre frekvens av celldelning, ses även en högre metabol aktivitet och biosyntes för att möjliggöra detta. Syntes av proteiner kan cellen styra på lite olika sätt, principiellt genom transkription av DNA till olika mRNA med hjälp av RNA Polymeras II eller rRNA (RNA Polymeras I), samt aktiviteten i själva translationen. En förstorad nukleol struktur i cellkärnan och högre nivåer av ribosomer ses ofta i cancerceller jämfört med normala celler från motsvarande vävnad. Detta indikerar att en förhöjd translation från den befintliga ribosompoolen inte är tillräckligt för cancercellen, utan även en ökad produktion av ribosomer är nödvändigt.

Det andra motivet är att flera traditionella cytostatika direkt inhiberar RiBi (Burger K et al., 2010). Bland dessa hittar vi alkylerare, anti-metaboliter (5-FU), ”antibiotika”, alkaloider, samt hämmare av enzymer som kallas topoiso-

THE ONLY IMMUNOTHERAPY APPROVED IN STAGE III NSCLC FOLLOWING CRT*

IMFINZI™
durvalumab
Injection for Intravenous Use 50 mg/mL

INDIKATION

IMFINZI som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad, icke-resektabel icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna vilkas tumörer uttrycker PD-L1 på 1 % av tumörceller och vilkas sjukdom inte har progredierat efter platinabaserad radiokemoterapi (CRT).

* CRT: chemoradiation therapy.

▼Detta läkemedel är föremål för utökad bevakning

Imfinzi® (durvalumab) 50 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning, L01XC28, Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, Rx, EF = ingår inte i förmånen. **Indikationer:** IMFINZI som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad, icke-resektabel icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna vilkas tumörer uttrycker PD-L1 på ≥ 1 % av tumörceller och vilkas sjukdom inte har progredierat efter platinabaserad radiokemoterapi (CRT). IMFINZI i kombination med etoposid och antingen karboplatin eller cisplatin är indicerat för första linjens behandling av vuxna med avancerad småcellig lungcancer (ES-SCLC). **Dosering och administrering:** Behandling måste sättas in och övervakas av en läkare med erfarenhet av cancerbehandling. Patienter med lokalt avancerad NSCLC ska utvärderas för behandling baserat på tumöruttryck av PD-L1 som bekräftats med en validerad analysmetod. **Varningar och försiktighet:** Immunmedierade biverkningar kan uppkomma. För mer information kring hantering av dessa, se produktresumén.

Senaste översyn av produktresumén: 2021-07-07. För ytterligare information och priser se www.fass.se

SE-8936-08-21-ONC

AstraZeneca AB • AstraZeneca Sverige • 151 85 Södertälje • 08-553 260 00 • astrazeneca.se

AstraZeneca

meraser (några exempel ges i Tabell 1). Även andra föreningar har påtagligt negativ indirekt effekt på RiBi, till exempel hämmare av mTOR, proteasomen, eller translation av mRNA. I detta sammanhang bör nämnas den nya generationens RNA Pol I-inhibitorer som till exempel CX-5461 som är under fortsatt experimentell och klinisk prövning (Bywater MJ., et al., 2012), samt akridinderivatet BMH-21 (Peltonen K, et al, 2014). Även flera kinasinhibitorer orsakar problem i rRNA-produktionen (till exempel flavopiridol, DRB och roscovitine som slår mot CDK9-kinaset). Att RiBi är en så känslig process beror bland annat på att ribosomalt DNA har ett rikt GC-innehåll. Detta innebär att många föreningar rent strukturellt företrädesvis interkalerar i rDNA. Dessutom är topoisomeraser mycket aktiva i anslutning till rDNA och transkriptionen till rRNA. Det har nyligen visats att CX-5461 har egenskaper som en topoisomeras II-hämmare, vilket leder till påtaglig DNA-skada utöver inhibering av RiBi, vilket vi också noterat (Espinoza JA, et al., 2020). RiBi är en otroligt komplex process som förutom RNA pol I, också kräver en insats av RNA pol II och RNA pol III, samt funktionella system för korrekt splitsning och modifikation av RNA.

Det tredje motivet, men av central betydelse inom detta forskningsområde, är den koppling som finns mellan RiBi och p53. Jag tar nu ett steg tillbaka för att förklara hur det hänger ihop. Celltillväxt (storleksökning) och celldelning är olika processer vilket illustreras i fallet med leverceller där dessa celler dels kan dela på sig, men också växa till i storlek, en princip som gäller för några andra celltyper i kroppen. För mer än 20 år sedan visades att leverceller, som inte kan producera nya ribosomer på grund av tillfällig inaktivering av ett ribosomalt protein, inte kan dela på sig på grund av aktivering av en checkpoint i cellen. Däremot kunde levercellerna öka i storlek och göra nya proteiner då det redan finns pre-existerande funktionella ribosomer (Volarevic S et al., 2000). Ribosomer är relativt stabila och långlivade strukturer. Det visade sig att p53 spelar en betydande roll och aktiveras av ett komplex relaterat till ribosomen kallat 5S RNP, när RiBi inte fungerar normalt. Forskningen har under de senaste 15 åren i detalj visat att många olika former av intracellulär stress aktiverar p53 via 5S RNP som binder upp proteinet MDM2. Detta protein, MDM2, är den principiellt viktiga negativa regulatorn och som ser till att nivåerna av p53 i cellen under normala förhållanden är låga (Lindström MS et al., 2018).

DNA-SKADA ELLER RIBOSOMINHIBERING?

Att olika cancerläkemedel ofta slår mot RiBi som är en mycket aktiv process i en hel del cancerformer, samt att p53 i så stor utsträckning är kopplat till denna process utgör sålunda bakgrunden till vår forskningslinje. Det ska sägas att i många tumörer är p53 inaktiverat genom mutation eller på andra sätt, till exempel genom reducerad aktivitet i 5S RNP. Men, blockering av RiBi leder även i p53-defekta celler till en avstannad celldelning. Notera att effekten av de cytostatika som listas i tabell 1 inte är specifik för RiBi men huruvida man ska betrakta den som en renodlad off-target eller indirekt effekt kan alltid diskuteras. Huruvida blockering av RiBi bidrar till den cytotoxiska påverkan som får cancern att gå tillbaka är en viktig fråga och bör alltså utvärderas för varje förening. Ett exempel är oxaliplatin, en platinumförening som används i behandling av kolorektalcancer. Bruno och medarbetare presenterade data som indikerar att oxaliplatin effektivt blockerar RiBi snarare än att orsaka DNA-skada som cisplatin (Bruno PM et al., 2017). Det kan också noteras att biverkningsprofilen för oxaliplatin är annorlunda än den för cisplatin. Oxaliplatin stör både transkription av rDNA till rRNA och vidare bearbetning av rRNA samt att det har en akut nedreglerande påverkan på mRNA-translation. Ett andra exempel är 5-FU, denna pyrimidinanalog byggs in i både RNA och DNA och orsakar betydande problem i nysyntes av rRNA utöver den skadliga effekten på DNA-syntes. Intressant nog ingår både oxaliplatin och 5-FU i FOLFOX-behandlingen för kolorektalcancer. Det är möjligt att den relativt effektfulla kombinationen orsakas av RiBi-inhibering, nedreglering av proteinsyntes och viss DNA-skada.

> ***I studien har vi tillämpat både klassisk cellbiologisk och biokemisk metodik, till exempel elektronmikroskopi och isolering av ribosomer, men också kombinerat dessa med moderna omics-teknologier tillgängliga på SciLifeLab, i syfte att bättre förstå EIF4A3-proteinets funktion i cancercellen.***

EIF4A3 – MULTIFUNKTIONELL MÅLTAVLA?

Vi har i en tidigare storskalig screening utvärderat FDA-godkända läkemedel och deras eventuella effekt på RiBi i cancerceller. Vi visade bland annat på att ett malarialäkemedel, amodiaquine, inhiberar RNA pol I samt att amodiaquine har vissa likheter med det experimentella akridinderivatet BMH-21 (Espinoza JA et al., 2020). Flera olika akridinderivat, samt amodiaquine, aktiverar p53 genom inhibering och nedbrytning av RNA pol I, och detta sker ibland i avsaknad av detekterbar DNA-skada, vilket trots allt inducerar apoptos i cancerceller. Engagemanget för vidareutveckling och *drug repurposing* är tyvärr svagt. Vi är dock fortsatt speciellt intresserade av proteiner inblandade, eller som kan antas vara inblandade i RiBi, och hur p53 proteinet beter sig när vi slår ut olika RiBi-komponenter. I vår senaste studie har vi tittat närmare på ett protein som agerar

BRAFTOVI (enkorafenib) + cetuximab

Den första och enda behandlingen som godkänts specifikt för vuxna patienter med *BRAF*^{V600E}-muterad mCRC, som tidigare har fått systemisk terapi[1,2]

FÖRLÄNGD TOTALÖVERLEVNAD

I EN FAS-3 PRÖVNING PÅ *BRAF*^{V600E}-MUTERAD mCRC

Referenser:
1. Braftovi produkresumé 2021-08-09; **2.** Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016;27(8):1386-1422

Braftovi® (enkorafenib) Rx, F, Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EC03

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

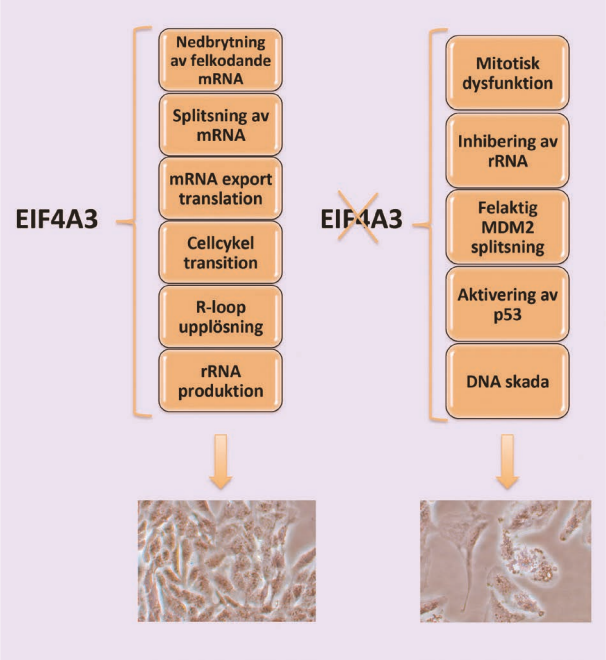
Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder. **Beredningsform:** Kapslar á 50 mg eller 75 mg. **Verksamma beståndsdelar:** enkorafenib. **Indikation:** - enkorafenib i kombination med binimetinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF ^{V600}-mutation; - i kombination med cetuximab för behandling av vuxna patienter med metastaserad kolorektalcancer (mCRC) med en BRAF ^{V600E}-mutation, som tidigare har fått systemisk behandling. Innan patienterna tar enkorafenib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF ^{V600}. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Braftovi enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Fullständig information om varningar och försiktighet finns i avsnitt 4.4 i produktresumé för BRAFTOVI. **Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**: Enkorafenib metaboliseras främst av CYP3A4. Samtidig administrering av enkorafenib och starka CYP3A4-hämmare ska därför undvikas. Samtidig administrering av substanser som är CYP3A4-substrat ska ske med försiktighet. Alternativa substanser med ingen eller minimal potential att inducera CYP3A ska övervägas. Fullständig information finns avsnitt 4.5 i produktresumén. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2021-08-09. Om du vill rapportera en biverkan eller oönskad händelse, kontakta biverkningsenheten på Pierre Fabre Pharma Norden AB. Telefon: 08-625 33 50. Postadress: Karlavägen 108, 115 26 Stockholm, Sweden. vigilancenorden@pierre-fabre.com.

SE/BRAF/08/20/0008 Oktober 2021

Pierre Fabre Pharma Norden AB

Pierre Fabre Pharma Norden AB
Karlavägen 108, plan 9 | 115 26 Stockholm | Sweden

BRAFTOVI® ▼ (encorafenib)



Figur 1. Det multfunktionella EIF4A3-proteinet. Olika funktioner stöds av EIF4A3 I cancerceller, däribland korrekt splitsning och translation av mRNA, bearbetning av ribosomal RNA och förhindra uppkomst av skadliga DNA-RNA-hybrider (R-loops) vilket är goda nyheter för cancercellen som fortsätter att dela på sig effektivt. I avsaknad av EIF4A3 uppstår DNA-skador, MDM2 proteinet bildas inte som det ska, p53 aktiveras, och ribosomproduktionen avstannar. Detta leder till cancercelldöd och minskad tillväxt (till höger).

i gränslandet mellan flera olika processer i cellen. I korthet belyser den nya studien en betydande funktionell roll för proteinet EIF4A3 i intersektionen mellan RNA pol I- och RNA pol II-transkription (Kanellis et al 2021). EIF4A3 är nära besläktat med den funktionellt viktiga translationsfaktorn EIF4A1, som är en mer etablerad måltavla inom preklinisk cancerforskning med avseende på funktion i initiering av mRNA-translation.

I studien har vi tillämpat både klassisk cellbiologisk och biokemisk metodik, till exempel elektronmikroskopi och isolering av ribosomer, men också kombinerat dessa med moderna omics-teknologier tillgängliga på SciLifeLab, i syfte att bättre förstå EIF4A3-proteinets funktion i cancercellen. Teknikutveckling och kartläggning av det humana genomet gjorde det möjligt att på ett ganska enkelt sätt med hjälp av siRNA slå ut olika geners produkt på ett systematiskt sätt. Ett protein i de långa listorna med screeningdata som fångade vårt intresse var då EIF4A3. Vi kunde till en början inte förstå varför p53-nivåerna blev så höga i cellen när EIF4A3 slogs ut. Proteinet är en del av EJC-komplexet (engelska, exon-junction complex). Detta proteinkomplex märker ut gränser mellan exoner som har splitsas ihop. EJC är av betydelse för translation av mRNA samt nedbrytning av felaktiga mRNA. Det fanns dock ingen uppenbar förklaring till det massiva p53-svaret. I olika databaser kunde vi även se att EIF4A3 uttrycket i cancerceller ofta var högre än i korresponderande normal vävnad

Med olika omics-teknologier, bland annat sekvensering av RNA och analys av det totala proteomet ville vi kartlägga effekterna av EIF4A3-förlust i cancerceller. Vi jämförde också RNA bundet till olika ribosomfraktioner före och efter EIF4A3-blockad. Det visade sig att förlust eller inhibering av proteinet hämmade RiBi, aktiverade p53, och dämpade proteinsyntesen (Kanellis et al 2020). Cellerna slutade dela sig och gick i apoptos. Men vissa interaktioner inom 5S RNP-MDM2 såg annorlunda ut än de brukade göra, vilket indikerade att förlust av EIF4A3 medförde ytterligare konsekvenser. Vi tittade närmare på MDM2 och observerade då en lång rad förändringar. Olika mindre former av MDM2 mRNA kunde detekteras och även på proteinnivå fanns en mängd nya mindre MDM2-varianter. Dessa varianter förlorar ofta förmågan att antingen korrekt binda till eller bryta ned p53. Förlust eller inhibering av EIF4A3 orsakade stopp i G1- och G2-faserna i cellcykeln. Vi fick nu förklaringen till de höga p53-nivåerna. Celler som saknar EIF4A3 engagerar p53 på flera olika sätt, först och främst genom RiBi-blockad, men även genom uppkomsten av DNA-skada vilket leder till aktiverande modifikationer på p53-proteinet. p53 bibehålls på hög nivå och förstärks i cellen genom att MDM2 inte produceras normalt (Figur 1). Förmodligen är situationen i cellen än mer komplex då vissa nybildade MDM2-varianter ej kan binda 5S RNP.

Trots att EIF4A3-proteinet är klassat som ett essentiellt protein (även RiBi är en essentiell process), och celler dör om man knockar ut genen helt, finns det ett antal intressanta omständigheter som gör att vi ändå bedömer EIF4A3 som en intressant måltavla i likhet med den mer populära familjemedlemmen EIF4A1. Funktionellt tycks proteinet ha ett antal egenskaper som gör nytta för cancercellen (Figur 1). Inhibering av EIF4A3 däremot leder till en dämpad proteinsyntes, induktion av DNA-skada, samtidigt som p53 aktiveras. Utöver detta har vi då den intressanta dubbeleffekten då MDM2-proteinet förhindras att effektivt reglera p53. Vi ser också att cellerna iscensätter flera specifika program för celldöd. Små inhibitorer, bland annat mot proteinets ATP-pocket har redan utvecklats och en fortsatt testning av dessa små molekyler i olika cancermodeller är av betydelse för att bringa mer klarhet. Experimentella data visar att additiva eller synergistiska effekter kan uppstå med olika cancerläkemedel, till exempel Actinomycin D. Då nivåerna av EIF4A3-proteinet är betydligt högre i cancerceller och det är ett vanligt förekommande protein kan det terapeutiska fönstret vara brett. Tumörer drivna av onkgenen c-Myc som driver RiBi-programmet, eller tumörer med amplifikationen av MDM2-genen kan tänkas vara mest känsliga.

TÄNKBARA FRAMTIDSUTSIKTER

Läkemedelsutveckling inom cancerområdet har betydande svårigheter och det finns ofta flera hinder på vägen. Bakslaget när MDM2-inhibitorn idasanutlin drogs tillbaka i klinisk prövning av Roche 2020 var en besvikelse för forskare inom området (Mullard 2020). Vi ser dock nya möjligheter i framtiden. Alternativ splitsning av MDM2 har nyligen uppmärksammats som ett möjligt nytt och effektivt sätt att aktivera p53 (Comiskey DF Jr et al., 2020). Vi vet nu från vår studie samt andras arbeten att ett fungerande EJC-kom-

Nplate®
romiplostim

– för vuxna patienter med primär ITP som svarat otillräckligt på inledande behandling med kortikosteroider och immunglobuliner

Nplate® (romiplostim) Rx, ATC-kod: B02BX04. Pulver till injektionsvätska, lösning 125 ug, avsedd för barn (EF). Pulver till injektionsvätska, lösning 250 µg, 500 µg omfattas idag av läkemedelsförmånerna för vuxna patienter

Indikationer: Nplate är indicerat för behandling av primär immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner)

Nplate är indicerat för behandling av kronisk primär immunologisk trombocytopeni (ITP) hos barn från 1 års ålder som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner)

Kontraindikation: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne eller mot proteiner som härrör från E. coli. Amgen Jan 2021.

För mer information, läs produktresumé på www.fass.se

Skanna om du vill ta emot e-post från Amgen angående framtida aktiviteter, vetenskapliga uppdateringar och produktinformation som kan vara relevant för din verksamhet.

https://cloud.amgenmail.eu/se_consent

AMGEN®

Amgen Sweden Gustav III:s Boulevard 54,
Box 706, 169 27 Solna, 08 695 11 00.
www.amgen.com

SE-NPL-1021-00001 | Oktober 2021

> ***En del forskare pratar idag om en andra generationens antibiotika mot cancerceller på samma sätt som vi använder antibiotika mot bakterier. Dessa föreningar är ibland påtagligt giftiga, men man undersöker nu cancercellens ribosomer, och om de skiljer sig åt från den normala cellens. Om så är fallet skulle man kunna undkomma tox-problematiken genom att inrikta sig mot skillnaderna.***

plex är nödvändigt för slutlig korrekt MDM- mRNA-splitsning och translation. Våra data visar på att EIF4A3-inhibitorer potentierar effekten av andra p53-aktiverande molekyler såsom Actinomycin D och hämmar ribosom-biogenes på samma gång. Korrelationen mellan celltillväxt, mRNA-translation och RiBi är inte perfekt då cancerceller kan använda olika vägar för att nå samma mål. Det kan finnas mer subtila kvalitativa skillnader och en noggrann analys av genuttrycksmönster avseende transkriptionsfaktorer som styr RiBi och translationsfaktorer kan särskilja nya unika mål och möjliga behandlingsgrupper. Här kan den snabba utvecklingen inom precisionsmedicin och bioinformatik komma till nytta genom att identifiera de tumörer som är mest beroende av respektive process, kanske då även tumörer som är allra mest beroende av EIF4A3.

I ett vidare perspektiv fortsätter utvecklingen av den nya generationens RiBi-inhibitorer. En omständighet som har varit besvärlig är att det föga förvånande är som så att flera föreningar som blockerar RiBi har andra och samtidiga verkningsmekanismer. Detta behöver egentligen inte innebära en nackdel ur terapeutisk synvinkel, tvärtom, men att utröna biologiska mekanismer i detalj kräver dock kompletterande och betydligt mer precisa verktyg. Det kan dock också innebära säkerhetsproblematik samt oönskad genotoxicitet. Vi kommer den närmaste tiden också att få ta del av nya forskningsresultat där man utnyttjat den nya strukturella informationen om ribosomen. En del forskare pratar idag om en andra generationens antibiotika mot cancerceller på samma sätt som vi använder antibiotika mot bakterier. Dessa föreningar är ibland påtagligt giftiga, men man undersöker nu cancercellens ribosomer, och om de skiljer sig åt från den normala cellens. Om så är fallet skulle man kunna undkomma tox-problematiken genom att inrikta sig mot skillnaderna. Förutom dessa försök kommer det även att göras fortsatta ansträngningar att utveckla mer specifika RiBi-inhibitorer, betydligt mer så än de som finns tillgängliga idag. För det finns faktiskt ingen förening I dagsläget som är helt specifik enbart för RNA pol I. För att detta ska lyckas måste vi rent fundamentalt öka vår förståelse för den komplexa process som RiBi utgör. Det finns en hel del kvar att upptäcka både om EIF4A3 och cancercellens ribosomer.

REFERENSER

Bruno PM, Liu Y, Park GY, Murai J, Koch CE, Eisen TJ, Pritchard JR, Pommier Y, Lippard SJ, Hemann MT. A subset of platinum-containing chemotherapeutic agents kills cells by inducing ribosome biogenesis stress. Nat Med. 2017, 23(4):461-471.

Peltonen K, Colis L, Liu H, Trivedi R, Moubarek MS, Moore HM, Bai B, Rudek MA, Bieberich CJ, Laiho M. A targeting modality for destruction of RNA polymerase I that possesses anticancer activity. Cancer Cell. 2014, 25(1):77-90.

Bywater MJ, Poortinga G, Sanij E, (…), Hannan RD. Inhibition of RNA polymerase I as a therapeutic strategy to promote cancer-specific activation of p53. Cancer Cell. 2012, 22(1):51-65.

Lindström MS, Jurada D, Bursac S, Orsolic I, Bartek J, Volarevic S. Nucleolus as an emerging hub in maintenance of genome stability and cancer pathogenesis. Oncogene. 2018, 37(18):2351-2366.

Kanellis DC, Espinoza JA, Zisi A, Sakkas E, Bartkova J, Katsori AM, Boström J, Dyrskjøt L, Broholm H, Altun M, Elsässer SJ, Lindström MS, Bartek J. The exon-junction complex helicase eIF4A3 controls cell fate via coordinated regulation of ribosome biogenesis and translational output. Sci Adv. 2021, 7(32):eabf7561.

Espinoza JA, Zisi A, Kanellis DC, Carreras-Puigvert J, Henriksson M, Hühn D, Watanabe K, Helleday T, Lindström MS, Bartek J. The antimalarial drug amodiaquine stabilizes p53 through ribosome biogenesis stress, independently of its autophagy-inhibitory activity. Cell Death Differ. 2020, 27(2):773-789.

Burger K, Mühl B, Harasim T, Rohrmoser M, Malamoussi A, Orban M, Kellner M, Gruber-Eber A, Kremmer E, Hölzel M, Eick D. Chemotherapeutic drugs inhibit ribosome biogenesis at various levels. J Biol Chem. 2010, 285(16):12416-25.

Volarevic S, Stewart MJ, Ledermann B, Zilberman F, Terracciano L, Montini E, Grompe M, Kozma SC, Thomas G. Proliferation, but not growth, blocked by conditional deletion of 40S ribosomal protein S6. Science. 2000, 288(5473):2045-7.

Comiskey DF Jr, Montes M, Khurshid S, Singh RK, Chandler DS. SRSF2 Regulation of MDM2 Reveals Splicing as a Therapeutic Vulnerability of the p53 Pathway. Mol Cancer Res. 2020, (2):194-203.

Mullard A. p53 programmes plough on. Nat Rev Drug Discov. 2020, (8):497-500.

MIKAEL LINDSTRÖM, PHD, DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK BIOKEMI OCH BIOFYSIK,KAROLINSKA INSTITUTET, MIKAEL.LINDSTROM@KI.SE

SmofKabiven®

Har din patient fått tillräckligt med näring idag?

SmofKabiven® är en familj av parenterala nutritionsprodukter som tillgodoser dina cancerpatienters olika näringsbehov.

Nutritionsbehandling i rätt tid är en avgörande faktor för cancerprognosen. För kritiskt sjuka vuxna patienter i ett katabolt tillstånd krävs ofta näringslösningar med mer protein. För andra patienter är mängden energi mer i fokus. Optimal nutritionsbehandling kan motverka viktnedgång och funktionsnedsättning hos cancerpatienter och förbättra både utfall och livskvalitet.[1-2]

Läs mer om hur våra produkter kan optimera dina patienters energi- och proteinbehov på **www.fresenius-kabi.se**

FRESENIUS KABI
caring for life

1. Culine S, Chambrier C, Tadmouri A, et al. Home parenteral nutrition improvesquality of life and nutritional status in patients with cancer: A Frenchobservational multicentre study. Support Care Cancer. 2014;22(7):1867-74. **2.** Vashi PG, Dahlk S, Popiel B et al. A longitudinal study investigating quality oflife and nutritional outcomes in advanced cancer patients receiving homeparenteral nutrition. BMC Cancer. 2014;14:593. **SmofKabiven® Rx, F, ATC-kod: B05BA10** (utdrag ur produktresumé per 2019-04-25): Näringslösning med glukos, aminosyralösning med elektrolyter och fettemulsion. För intravenös nutrition i central ven. **SmofKabiven® Perifer Rx, F, ATC-kod: B05BA10** (utdrag ur produktresumé per 2018-11-13): Näringslösning med glukos, aminosyralösning med elektrolyter och fettemulsion. För intravenös nutrition i perifer eller central ven. **SmofKabiven® Elektrolytfri Rx, EF, ATC-kod: B05BA10** (utdrag ur produktresumé per 2019-04-10): Näringslösning med glukos, aminosyralösning utan elektrolyter och fettemulsion. För intravenös nutrition i central ven. **SmofKabiven® extra Nitrogen, Rx, F, ATC-kod: B05BA10** (utdrag ur produktresumé per 2017-07-07): Näringslösning med glukos, aminosyralösning med elektrolyter och fettemulsion. För intravenös nutrition i central ven.

Indikationer: Parenteral nutrition till vuxna och barn som är 2 år eller äldre när oral eller enteral nutrition är omöjlig, otillräcklig eller kontraindicerad. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot fisk-, ägg-, soja- eller jordnötsprotein eller mot någon aktiv substans eller hjälpämne. Svår hyperlipidemi. Svår leversvikt. Svåra koagulationsrubbningar. Medfödd rubbning av aminosyrametabolismen. Svår njursvikt utan tillgång till hemofiltration eller dialys. Akut chock. Okontrollerad hyperglykemi. Patologiskt förhöjda serumnivåer av någon av de ingående elektrolyterna (gäller inte SmofKabiven EF). Allmänna kontraindikationer mot infusionsterapi: akut lungödem, övervätskning och okompenserad hjärtinsufficiens. Hemofagocyterande syndrom. Instabila tillstånd (t.ex. svåra posttraumatiska tillstånd, okompenserad diabetes mellitus, akut hjärtinfarkt, stroke, embolism, metabolisk acidos, allvarlig sepsis, hypoton dehydrering och hyperosmolär koma). Spädbarn och barn under 2 år. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Fresenius Kabi AB. **För fullständig information om indikationer, kontraindikationer, varningar och försiktighet, biverkningar och dosering, se www.fresenius-kabi.se samt Fass.se**

FKS PN 209 11 2021

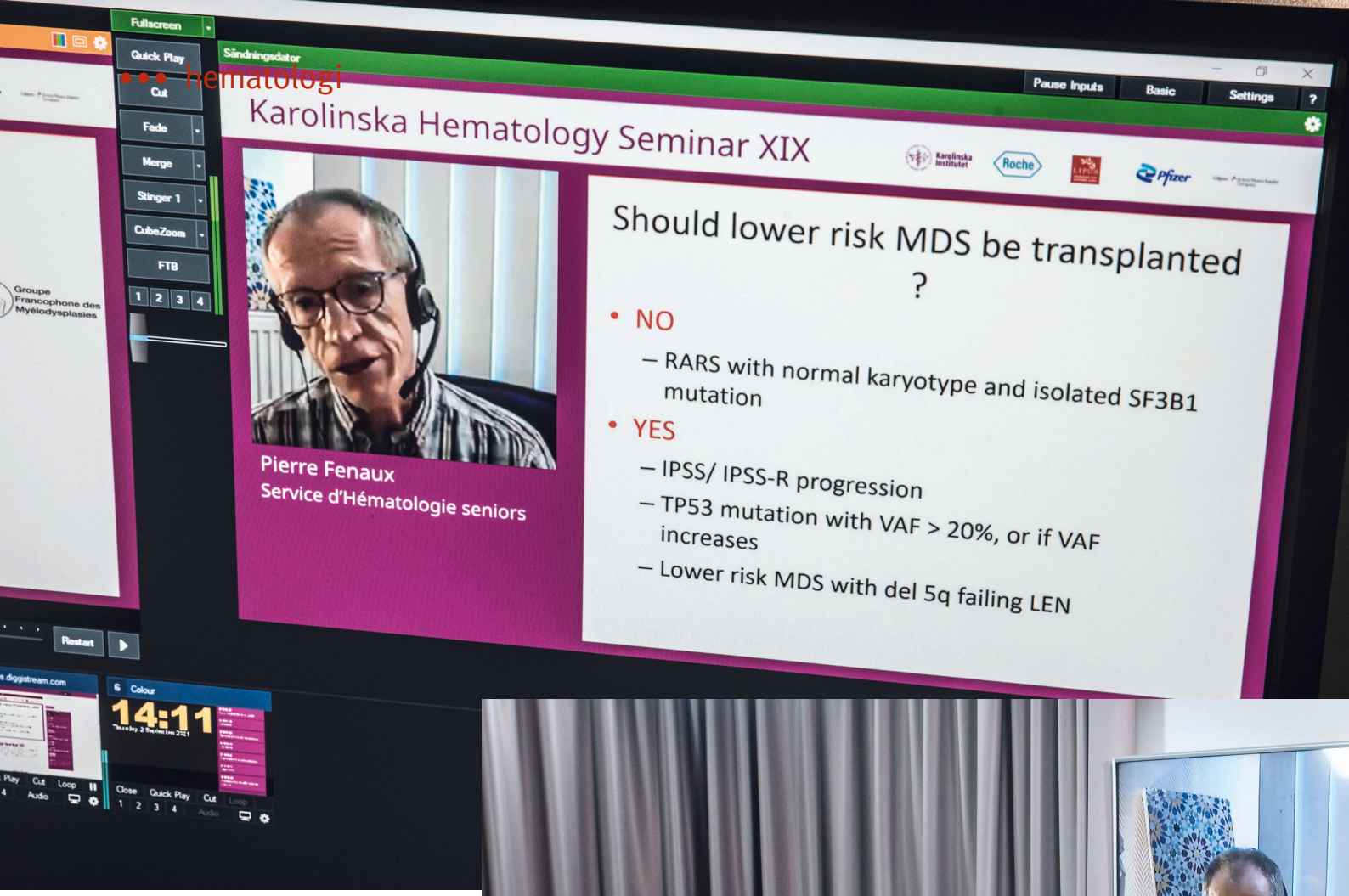
Webb-baserat arrangemang som

För andra året i rad förhindrades Karolinska Hematology Seminar att hållas i fysiskt format på grund av covid-19-pandemin. Den nittonde upplagan arrangerades istället som ett webb-baserat seminarium. I likhet med tidigare år var programmet fyllt av högklassiga föreläsningar av internationella experter inom hematologi. Under moderering av Magnus Björkholm, senior professor vid Karolinska Institutet, bjöds åhörarna på state-of-the-art-uppdateringar om Mb Waldenström, myelom, Hodgkins lymfom (HL), myelodysplastiskt syndrom (MDS) samt både akut och kronisk myeloisk leukemi (AML, KML). Passade nog var temat för årets ”special topic”-föreläsning pandemier genom tiderna.

Den tekniska expertisen på plats i Stockholm garanterade att Karolinska Hematology Seminar även i år kunde genomföras som ett webb-baserat arrangemang.

bjöd på högklassiga föreläsningar

Professor Hervé Dombret, verksam vid Hopital Saint-Louis i Paris och ordförande i Frankrikes förening för akut leukemi, var förste talare ut med en uppdatering om det senaste inom AML. Liksom vid många andra hematologiska sjukdomar har ökad kunskap kring genetiska förändringar vid AML lett till utveckling av nya målinriktade terapier. Ett av dessa är kinashämmaren midostaurin (Rydapt), som hämmar FLT3-receptorsignallering. Mutation i FLT3 är en av de vanligast förekommande genetiska avvikelserna vid AML och påvisas hos cirka 25–30 procent av vuxna patienter med AML. Mutationen är associerad med sämre prognos. Glädjande nog medförde tillägg av midostaurin dag 8–21 till standardinduktionsbehandling med daunorubicin och cytarabin förlängd överlevnad för patienter med AML med FLT3-mutation i fas 3-studien RATIFY.[1] Fyra-årsöverlevnaden för patienter som erhöll midostaurin var 51.4 procent, jämfört med 44.3 procent för de som fick placebo. Studien ledde till godkännande av midostaurin som nu ingår i standardbehandlingen för patienter upp till cirka 70 år med FLT3-muterad AML. Ett annat tillskott till standardbehandlingen är Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg), ett immunokonjugat mellan en CD33-antikropp och ett cytostatikum, calicheamicin. När gemtuzumab ozogami-



cin först introducerades avbröts studier på grund av toxicitet, men i lägre och fraktionerad dosering har det visat sig vara tolerabelt och förbättra både händelsefri och total överlevnad.[2,3] Nyttan har dock fram för allt setts för patienter med lågrisk cytogenetik, varför det är för denna patientgrupp gemtuzumab ozogamicin idag är godkänt som tillägg till standardbehandling.[2,3]

ÄLDRE OCH SKÖRA – UTMANING VID AML

En utmaning vid AML är behandling av sköra äldre patienter, där standardbehandling riskerar att vara intolerabelt toxiskt. Även för denna patientgrupp kommer behandlingsalternativen förhoppningsvis bli fler, effektivare och mer tolerabla framöver. Professor Hervé lyfte bland annat liposomalt daunorubicin och cytarabin (Vyxeos) som ett potentiellt mindre toxiskt alternativ för äldre.[4] Preparatet används dock inte i Sverige, delvis på grund av att behandlingsresultat för motsvarande äldre patientgrupp i svenska AML-registret redan har bättre överlevnad än i studien som utvärderade Vyxeos. Hedgehoginhibtorn Glasdegib (Daurismo) i kombination med lågdos cytarabin har också nyligen blivit godkänt i Europa för patienter med AML som inte bedöms tåla standardbehandling. Godkännandet baseras på BRIGHT-1003-studien där AML-patienter som var 75 år eller äldre, svårt hjärtsjuka eller med nedsatt performance score eller njurfunktion randomiserades till antingen lågdos cytarabin+glasdegib eller lågdoscytarabin ensamt. Även om

Professor Magnus Björkholm ger ordet till professor Pierre Fenaux, verksam vid Hospital Saint-Louis i Paris och expert på MDS. Hans föredrag behandlade bland annat genetiska förändringar då förekomsten av specifika mutationer spelar stor roll för både prognostisering och diagnostisering vid MDS.

medianöverlevnaden som väntat var låg (8.8 månader) i denna sköra patientgrupp var den nästan dubbelt så hög i den experimentella armen.[5] Inte heller glasdegib används dock rutinmässigt i Sverige än då läkemedlet ännu inte utvärderats av TLV/NT-rådet. BCL2-hämmaren venetoclax (Venclyxto) i kombination med det hypometylerande läkemedlet azacytidin (Vidaza) är dock godkänt på indikation AML i Europa på basen av att kombinationen har visats ge både längre överlevnad och större andel remissioner jämfört med azacytidin ensamt, bland AML-patienter som inte bedömts lämpliga för intensiv kemoterapi.[6] Även för patienter

som har refraktär sjukdom eller drabbas av återfall av sin AML finns nya behandlingsalternativ. Tillägg av den nya, mer specifika och potenta, FLT3-hämmaren Gilterinib (Xospata) förlängde exempelvis ettårs-överlevnaden från 16.7 procent med endast standardbehandling till 37.1 procent hos patienter med återfall av eller refraktär FLT3-positiv AML.[7]

I takt med att det genetiska landskapet vid AML och dess inverkan på prognos och behandlingssvar kartläggs allt mer har genetiska avvikelser också fått allt större diagnostiska implikationer. Professor Hervé lyfte bland annat att definitionen av sekundär AML kan komma att inkludera förekomst av specifika genetiska förändringar (till exempel SRSF2, SF3B1, ASXL1, EZH2).[8] Vidare har tillägg av mutationsstatus förbättrat algoritmer för att avgöra nytta av allogen stamcelltransplantation.[9] Sist men inte minst avslutar Hervé Dombret föreläsningen med att lista en lång rad nya potentiella terapier vid AML. Här inkluderades bland annat P53-reaktiveraren APR-246 (eprenetapopt), oralt azacytidin (Onureg) samt flera olika bispecifika monoklonala antikroppar och CAR-T-cellsterapier. Vi skådar således en förhoppningsvis både ljus och spännande framtid inom AML-fältet.

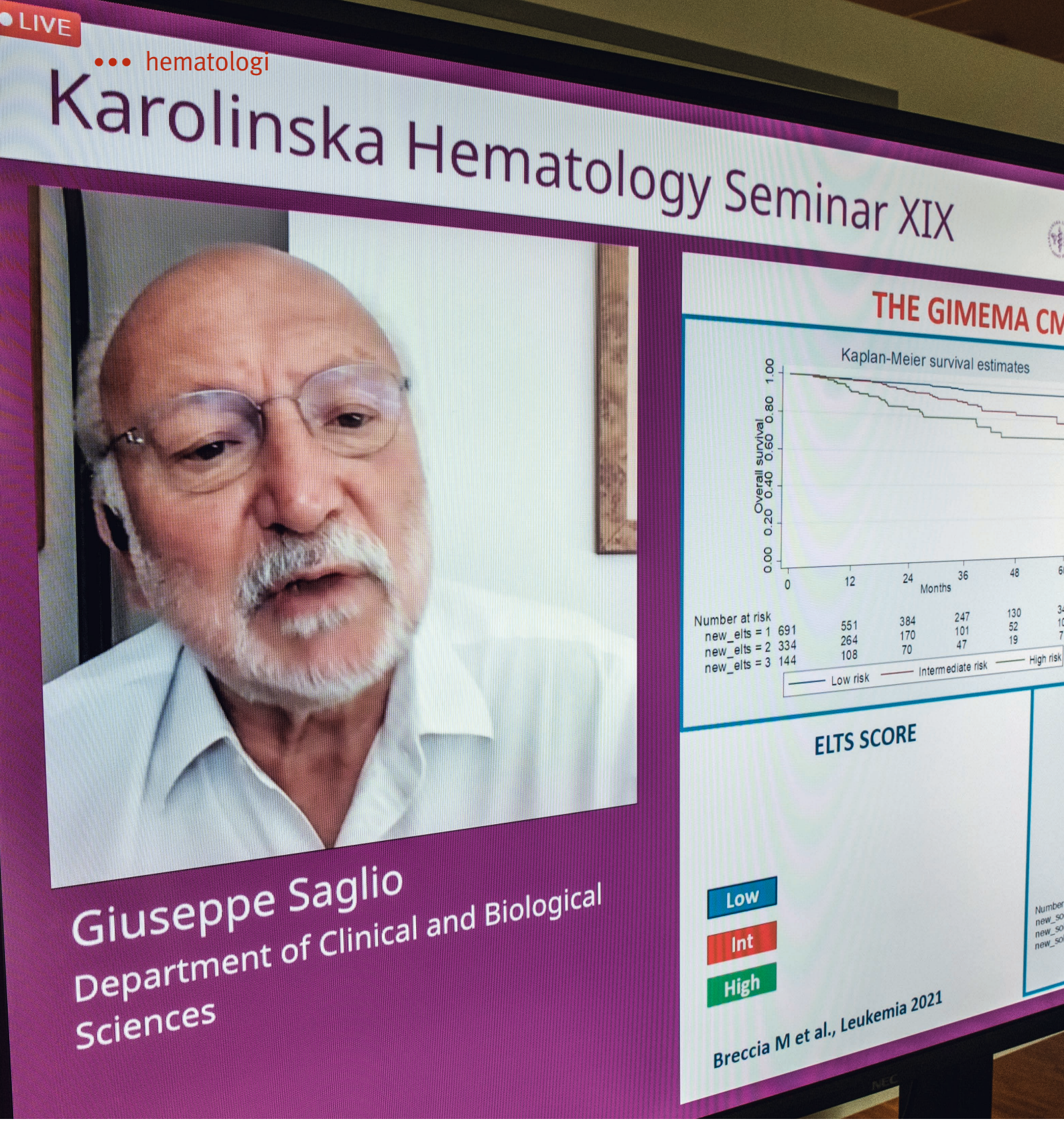
GENETISKA FÖRÄNDRINGAR

Dagen fortsatte på det myeloida spåret med en föreläsning om MDS av professor Pierre Fenaux, också han verksam vid Hospital Saint-Louis i Paris. Även här låg stort fokus på genetiska förändringar. Förekomst av specifika mutationer spelar nämligen stor roll för både prognostisering och diagnostisering vid MDS.[10] Vidare talar förekomst av mutationer i DDX41, GATA2, RUNX1, TERC eller TERT för hereditär MDS. MDS är känt för att kunna ge systeminflammatoriska symtom och kopplingen mellan MDS och reumatologiska systemsjukdomar är allt mer erkänd. Studier har exempelvis visat förekomst av MDS-associerade mutationer vid vissa inflammatoriska systemsjukdomar. Ännu är det ovisst om det är MDS och dess underliggande mutationer som ger ökad risk för inflammatorisk systemsjukdom eller om det är systemsjukdomen i sig som inducerar MDS. Spännande och användbart är dock att azacytidin verkar hjälpa både mot de inflammatoriska symtomen och MDS-sjukdomen, oavsett vad som är hönan och vad som är ägget.[11]

FÖRSKJUTA SJUKDOMSPROGRESS

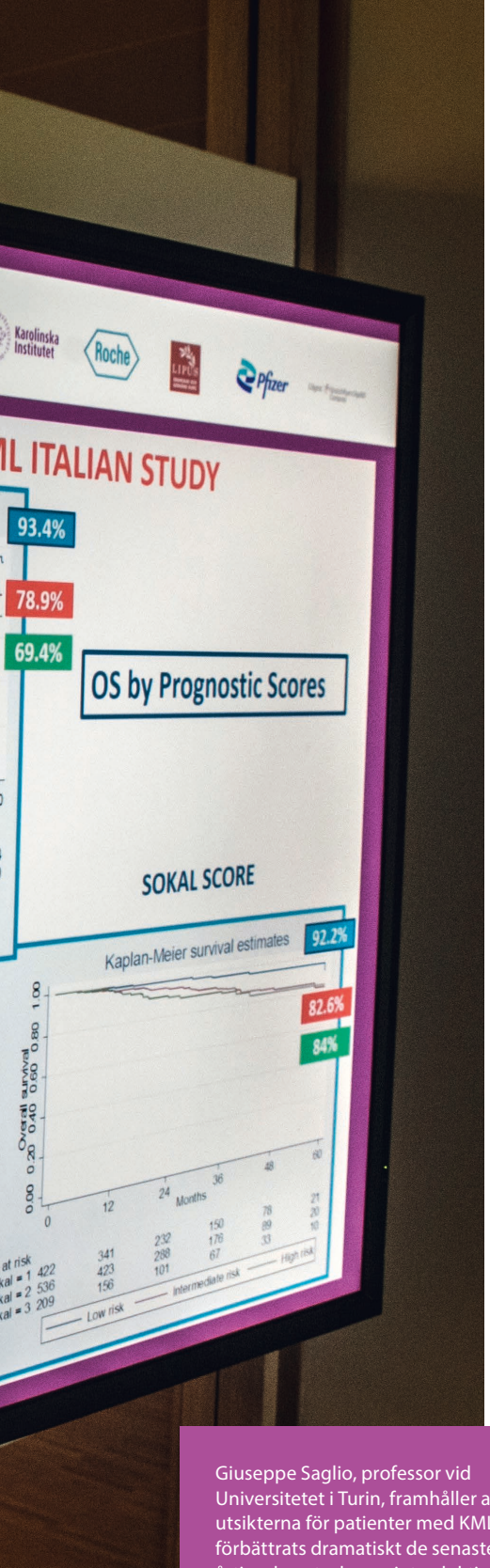
Pierre Fenaux gav vidare åhörarna en uppdatering om aktuella behandlingsrekommendationer vid MDS. Behandling vid MDS varierar beroende på symtom samt om patienten har hög- eller lågrisksjukdom, vilket avgörs av antalet cytopenier, blastandel i benmärgen samt karyotyp. Enda möjligheten till bot vid MDS är fortsatt allogen stamcellstransplantation varför målet med behandling vid högrisk MDS fram för allt handlar om att förskjuta sjukdomsprogress och förlänga överlevnad. Selektion till stamcellstransplantation utgör fortfarande en stor utmaning. Trots förbättrade resultat med både syskon- och haploidentiska donatorer är den behandlingsrelaterade mortaliteten hög varför bara de som har högst risk, men förstås en potentiell nytta, bör bli aktuella för allogen stamcellstransplantation.

Hypometylerande läkemedel såsom azacytidin och decitabine (Dacogen) har visat sig vara både mer effektiva och tolerabla än konventionell cytostatikabehandling vid MDS och utgör nu standardbehandling för patienter med högrisk MDS som inte är kandidater för allogen stamcellstransplantation. Nyttan med hypometylerande läkemedel ligger fram för allt i förbättring av cytopenier och välmående snarare än komplett remission av MDS. Behandlingssvaret kan dock dröja varför effekten inte bör utvärderas förrän efter minst sex cykler, förutsatt att patienten inte har uppenbar sjukdomsprogress. Till följd av succén med azacytidin utgör nya sorters hypometylerande läkemedel samt orala istället för subkutana former en stor del av nya lovande läkemedel för patienter med MDS. Även hypometylerande preparat i kombination med andra läkemedel har utforskats men dessvärre inte hittills visat sig medföra bättre behandlingssvar eller överlevnad.[12] Till dessa hör bland annat P53-reaktiveraren APR-246 (eprenetapopt) som inte adderade något till azacytidin jämfört med azacytidin ensamt i en nyligen klar fas 3-studie, trots att fas 2-studien visat lovande resultat.[13] Detsamma gäller NEDD8-inhibitorn pevonedistat där professor Fenaux uppger att en ännu opublicerad, nyligen avslutad, fas 3-studie inte visat någon additiv effekt i kombination med azacytidin trots effekt i fas 2-studien.[14] Mer lovande verkar dock IDH1/2-



hämmarna enasidenib (Idhifa) och ivosidenib (Tibsovo) vara, där resultat ska presenteras på kommande American Society of Hematology-möte i december. Sammantaget uppger Pierre Fenaux att han tror att behandlingen av högrisk MDS kommer börja likna strategin vid myelom, det vill säga att ett flertal läkemedel används i kombination i syfte att nå så bra remission, så länge som möjligt.

För patienter med lågrisk MDS är målet med behandling primärt att förbättra livskvalitet genom att exempelvis optimera patientens blodvärde. För att stimulera erytropoesen har erytropoetin-preparat använts länge. Nya resultat indikerar att tidig introduktion av erytropoetin, inom sex månader från diagnos, fördröjer transfusionsbehov fram för allt hos patienter med färre än två MDS-associerade mutationer. Samma mönster ses även för lenalidomid (Revlimid), som använts hos patienter med lågrisk MDS som har isolerad 5q-deletion, varför det kan komma att finnas skäl att starta erytropoesstimulerande behandling vid högre Hb-nivåer än vad som hittills rekommenderats. Även för optimering av blodvärde finns vid lågrisk MDS nya behandlingsalternativ. Exempelvis binder preparatet luspatercept (Reblozyl) trans-



Giuseppe Saglio, professor vid Universitetet i Turin, framhåller att utsikterna för patienter med KML förbättrats dramatiskt de senaste årtiondena tack vare introduktion av tyrosinkinashämmare. Fortsatt finns dock patienter som dör av sin KML och därför är det av stor vikt att identifiera riskfaktorer och tecken till utveckling av blastkris.

formerande tillväxtfaktor-β (TGFβ)-ligander, vilket leder till ökad erytroid utmognad. I en randomiserad fas 3-studie där transfusionskrävande patienter med låg- till intermedärrisk MDS med ringsideroblaster inkluderades var 38 procent av patienterna i luspaterceptarmen transfusionsfria efter åtta veckor, jämfört med 13 procent i placeboarmen.[15]

Giuseppe Saglio, professor vid Universitetet i Turin, gav åhörarna en uppdatering om det senaste inom KML. Utsikterna för patienter med KML har förbättrats dramatiskt de senaste årtiondena tack vare introduktion av tyrosinkinashämmare (TKI) riktade mot BCR-ABL-translokationen (Philadelphiakromosomen), som alltid förekommer vid KML. Tack vare denna läkemedelsgrupp är överlevnaden för patienter med KML idag nästan i nivå med den i bakgrundsbefolkningen. Fortsatt finns dock patienter som dör av sin KML. Giuseppe Saglio började med att redogöra för hur vi bäst identifierar dessa patienter.

KML har tre sjukdomsstadier: kronisk, accelererad och blastkris. KML i blastkris ter sig som en AML och det är denna fas som står för majoriteten av dödsfall vid KML. Att identifiera riskfaktorer och tecken till utveckling av blastkris är således av stor vikt. Nya studier vid KML visar att faktorer som bidrar till utveckling av blastkris är ackumulering av nya genetiska förändringar som bidrar till resistensutveckling mot TKI, exempelvis RUNX1, ABL1 och TP53.

Ofta föreligger så kallad klonal evolution, det vill säga att dessa mutationer förekom i liten mängd redan vid diagnos och sedan har tillväxt under sjukdomens gång. Professor Saglio belyser vikten av att snabbt identifiera sjukdomsprogress och eventuell resistens mot pågående TKI-behandling för att möjliggöra terapibyte innan blastkris uppkommer.

Det molekylära svaret, det vill säga hur låg BCR-ABL-nivån blir av given TKI-behandling, är en av de viktigaste prediktorerna för överlevnad vid KML och bör monitoreras regelbundet. Ny genanalys samt analys för resistensskapande TKI-mutationer ska beställas vid misstanke om progress eller otillräckligt svar på pågående TKI-behandling. I Europeiska nätverket för leukemis riktlinjer för behandling vid KML finns en tabell där önskvärd nivå av BCR-ABL efter tre, sex respektive tolv månaders TKI-behandling anges. De olika nivåerna klassas som optimalt svar, varning eller svikt på behandling. Utifrån detta anges när man ska överväga att byta, och när man obligat måste byta behandling.[16]

DJUPT BEHANDLINGSSVAR AVGÖR

Kommer patienter med KML att kunna bli behandlingsfria framöver? Att uppnå så kallad ”behandlingsfri remission” är idag en av de hetaste frågorna inom KML-fältet. Försök att besvara den frågan har gjorts i bland annat ENEST-freedom-studien.[17] Studien visade att den viktigaste prediktorn för att kunna sätta ut pågående behandling är djupet på behandlingssvar, mätt genom att kvantifiera BCR-ABL-nivån med hjälp av PCR.

Nuvarande rekommendationer vid försök att avsluta TKI-behandling är att patienten ska ha haft det näst djupaste behandlingssvaret (molekylär remission 4, MR4) under minst tre år, eller minst två år med ännu djupare remission (MR4-5). Nyare varianter av TKI har visats ge lägre BCR-ABL-nivåer snabbare varför exempelvis andra generationens TKI såsom nilotinib (Tasigna) kan komma att väljas före imatinib (Glivec) för patienter där behandlingsfrihet är målet. Den ökade risken för kardiella biverkningar med nilotinib behöver då särskilt övervakas.

Ytterligare en studie som undersökte möjligheten att sätta ut behandling fann att 55 procent av patienterna fortsatt klarade sig utan behandling 12 månader efter behandlingsavslut.[18] Gemensamt för dessa patienter var att de alla haft en kort halveringstid av BCR-ABL-nivån vid insatt TKI-behandling, talande för att hastighet på behandlingssvar också kan vara en prediktor för möjlighet till behandlingsutsättning.

Hur ska då patienter som progredierar i sin sjukdom behandlas? Idag finns ett antal olika TKI och i vilken ordning de ska användas avgörs från patient till patient utifrån riskgrupp samt biverkningsprofil. Giuseppe Saglio uppger dock att ordningen kan ha be-

tydelse och att vissa preparat ska väljas, alternativt undvikas, vid vissa situationer. Patienter med den TKI-resistensskapande mutationen T315I-mutation bör exempelvis erhålla ponatinib (Iclusig) direkt. Likaså bör dasatinib (Sprycel) undvikas för patienter med pleuravätska eller annan respiratorisk insufficiens, och nilotinib undvikas för patienter med kardiell komorbiditet.[16] Ponatinib i sin tur har ökad risk för arteriella vaskulära komplikationer. För patienter som är inne på sin tredje eller fjärde linjes behandling påminner Giuseppe Saglio om att allogen stamcellstransplantation fortfarande kan vara ett bra alternativ.

NYA KML-LÄKEMEDEL PÅ VÄG

Även vid KML är en rad nya läkemedel på väg in i behandlingsarsenalen. Asciminib är en ny potent BCR-ABL-hämmare (en så kallad STAMP-inhibitor) som binder till en annan del av proteinet än övriga TKI, vilket ger ökad specificitet och effekt även vid förekomst av mutationer som skapat resistens mot övriga TKI-preparat. I den nyligen publicerade randomiserade ASCEMBL-studien, som jämfört asciminib med bosutinib (Bosulif) hos KML-patienter i kronisk fas som tidigare behandlats med minst två TKI-preparat, gav asciminib både bättre behandlingssvar och mindre kardiella biverkningar.[19] På basen av denna studie kommer preparatet troligen att godkännas, enligt professor Saglio. En annan studie som presenterades på American Society of Hematology's senaste konferens undersökte effekten av asciminib hos tungt behandlade KML-patienter med T315I-mutation och fann att preparatet i något högre dosering verkar ha god effekt även här. Förhoppningsvis kommer asciminib således att kunna bli ett värdefullt läkemedel även för de mest svårbehandlade KML-patienterna. Med tanke på det stora antalet verkningsfulla läkemedel som diskuterades under föreläsningen var en av följdfrågorna från auditoriet kanske inte helt oväntad, kommer KML bli en botbar sjukdom? Där är vi inte än, men "statistik bot", det vill säga att överlevnaden matchar bakgrundbefolkningen, kommer förhoppningsvis att kunna uppnås, enligt professor Saglio.

Pandemier genom tiderna var temat för årets "special topic"-föreläsning. Den hölls av Anders Sönnerborg, professor i infektionsmedicin och klinisk mikrobiologi vid Karolinska Institutet. Som väntat är det virus som dominerar bland pandemiskapande agens. En bakterie fick dock förstås vara med på listan, Yersinia pestis. Pesten är den pandemi som orsakat störst antal dödsfall genom tiderna med 75–200 miljoner döda. Här ligger den pågående covid-19-pandemin alltså i lä på en niondeplats med nio miljoner dödsfall hittills, även om den siffran tyvärr kommer stiga. Intressant nog påvisades det hittills äldsta kända yersinia pestis-speciet från ett skelett i en 4 900 år gammal gravhög i Gökhem, Västergötland.

Det är tydligt att människans ändrade levnadsförhållanden genom tiderna bidragit starkt till uppkomst av pandemier. Alla nya infektioner uppkommer via zoonos. Tät kontakt mellan djur och människa via exempelvis djurmarknader är alltså en förutsättning för uppkomst av nya potentiellt pandemiinducerande patogener. Även människans ändrade rörelsemönster och skiftet från jakt- till bondesamhälle och utvecklingen av dagens stora städer har varit viktiga faktorer för uppkomst av pandemier. Skillnader i levnadsvillkor förklarar även varför patogener såsom polio, som cirkulerat i 1000-tals år, först de senaste århundradena givit upphov till pandemier. Övriga patogener som orsakat pandemier genom tiderna inkluderar influensa (där spanska sjukan varit värst hittills), HIV, virala hemorragiska febrar samt förstås smittkoppor. Anders Sönnerborg avslutar med att konstatera att det inte är en fråga om, utan när, nästa pandemi dyker upp. Viktiga komponenter för att försöka förhindra uppkomst av nya pandemier inkluderar ökad kapacitet för övervakning av både vilda och tama djur, fram för allt på djurmarknader, samt att förbättra labbkapacitet för att snabbt kunna identifiera och karakterisera nya patogener. Förhoppningsvis kan en positiv bieffekt av den pågående covid-19-pandemin bli att dylik kapacitet byggs ut och förbättras.

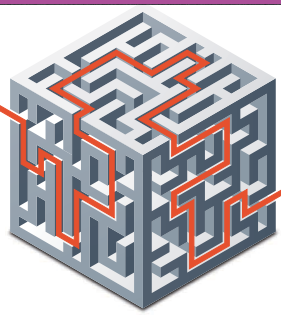
RESPONS-ANPASSAD TERAPI

Behandlingsuppdateringar vid Hodgkins lymfom (HL) var ämnet för professor Andreas Engerts, från Universitetssjukhuset i Köln, föreläsning. Det var nio år sedan Andreas Engert senast föreläste på Karolinska Hematology Seminar och mycket har hänt i vården av patienter med HL sedan dess. För patienter med HL stadium I-II utan riskfaktorer (bulkig sjukdom, mer än två lokaler, SR>50) är prognosen mycket god med över 95 procents långtidsöverlevnad med nuvarande behandlingsregim, cytostatikakombinationen ABVD (Bleomycin-Dakarbazin-Doxorubicin-Vinblastin), följt av involved-field strålbehandling. I syfte att minska behandlingstoxiciten har den tyska Hodgkingruppen därför genomfört studier där de tagit bort bleomycin respektive bleomycin och vinblastine ur ABVD-kuren. Den deintensifierade behandlingen gav dock kortare händelsefri överlevnad, varför full ABVD-kur följt av strålbehandling fortsatt rekommenderas.[20] Behandlingsval styrt av svar på PET-röntgen efter två givna kurer har fått stort genomslag vid HL, så kallad respons-anpassad terapi. En studie utvärderade exempelvis möjligheten att utesluta konsoliderande strålbehandling för patienter med normaliserad PET-röntgen (PET-negativ) efter två cytostatikakurer. Även om överlevnadsandelen var hög även bland de som inte fick avslutande strålbehandling var dock behandlingsarmen utan strålbehandling inte helt likvärdig strålbehandlingsarmen varför inte heller denna studie har ändrat praxis.[21]

För patienter med HL stadium I-II men med riskfaktorer är tuffare behandling nödvändig. Här visade den tyska HD14-studien att två ABVD-kurer följt av två omgångar av det än mer intensiva eskalerade BEACOPP-protokollet gav bättre resultat än ABVDx4, med avslutande strålbehandling för alla patienter.[22] Huruvida avslutande strålbehandling är nödvändig för patienter som var negativa på PET-röntgen efter två kurer undersöktes vidare av den tyska Hodgkingruppen i HD17-studien. PET-negativa patienter randomiserades här till strålbehandling eller ej. Studien visade likvärdigt god progressionsfri överlevnad i bägge armar. Konsoliderande strålbehandling anses

Magnus Björkholms samtal med Giuseppe Saglio, professor vid Universitetet i Turin, handlade bland annat om hur patienter som progredierar i sin KML ska behandlas. Idag finns ett antal olika TKI och i vilken ordning de ska användas avgörs från patient till patient utifrån riskgrupp och biverkningsprofil. Giuseppe Saglio påpekar också att ordningen kan ha betydelse och att vissa preparat ska väljas, alternativt undvikas, vid vissa situationer.

FOUNDATION MEDICINE®



FoundationOne® Liquid CDx

En chans för patienter med avancerad tumörsjukdom att få genomisk DNA-sekvensering när vävnadsbiopsi inte är möjlig eller lämplig att utföra.

- FoundationOne® Liquid CDx är en blodprovsbaserad DNA-sekvensering för cancerpatienter.
- Provet analyserar mer än 300 cancerrelaterade gener och flera genomiska signaturer och kan användas som beslutstöd vid behandling av cancertumörer.
- Denna nya avancerade diagnostikmetod möjliggör precisionsmedicin för patienter med cancer vilket innebär; rätt behandling till rätt patient i rätt tid.
- Med hjälp av detta enkla blodprov, taget i hemmet eller på sjukhus, kan nu svenska cancerpatienter få en omfattande genomisk DNA-sekvensering.

För mer information se **www.foundationmedicine.se** eller kontakta oss direkt på **stockholm.foundationmedicine@roche.com**

M-SE-00000524 | Februari 2021

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

därmed inte längre nödvändigt för HL-patienter som behandlats med mer intensiv cytostatika och har en negativ PET-röntgen efter två kurer.[23]

NYA BEHANDLINGSSTUDIER

För patienter med HL med avancerad sjukdom (stadium III-IV samt II med B-symtom) har också en rad nya behandlingsstudier genomförts de senaste åren. Omtalad är exempelvis ECHELON-1-studien som randomiserade patienter med avancerat HL till antingen ABVD eller den nya mononklonala antikroppen mot CD30, brentuximab vedotin (Adcetris) + AVD.[24] Studien har dock fått en del kritik då jämförelsearmen (ABVD) är mindre effektiv än eskalerad BEACOPP, som för närvarande utgör standardbehandling för denna patientgrupp. Vidare innebär brentuximab vedotin en påtagligt högre kostnad. Mycket riktigt har också den allra bästa sjukdomsfria överlevnaden för HL-patienter med avancerad sjukdom rapporterats i den tyska HD18-studien som undersökte respons-anpassad, PET-guidad eskalerad BEACOPP, där den progressionsfria överlevnaden efter i genomsnitt sex år var cirka 90 procent för samtliga patienter.[25] I studien randomiserades patienter som var PET-negativa vid interimsbedömning efter två kurer eskalerad BEACOPP till antingen ytterligare 4-6 kurer eller endast två ytterligare kurer. Man fann ingen skillnad i progressionsfri överlevnad mellan grupperna varför förkortad behandling med totalt fyra kurer eskalerad BEACOPP nu är standardbehandling för patienter med avancerad HL som är PET-negativa efter två kurer. Uppmuntrande är också 5-årsöverlevnaden på 98 procent för denna patientgrupp.

Det går således glädjande nog bra för majoriteten av patienter som drabbas av HL. Fortsatt finns dock patienter som inte svarar på behandling eller drabbas av återfall. Professor Engert avslutar med att kort redogöra för några av de alternativ som finns tillgängliga för denna patientgrupp. HL uttrycker ofta PD-L1, som kan hämmas med de nobelprisvinnande PD1-hämmarna. Mycket riktigt har dessa preparat visat sig ha god effekt vid återfall och för patienter med refraktärt HL. PD-1-hämmare är nu godkända som behandling för vuxna patienter med återfall av HL eller refraktärt HL efter behandling med brentuximab vedotin.[26] En nylig studie visade även att brentuximab vedotin och PD-1-hämmaren nivolumab (Opdivo) utgör en potent behandlingskombination vid refraktärt HL eller återfall av HL. Patienter i den aktuella studien som sedermera genomgick en konsoliderande autolog stamcellstransplantation (ASCT) hade en lovande progressionsfri överlevnad efter tre år på 91 procent.[27]

STORA FRAMSTEG GLÄDJANDE

Andra dagen fortsatte i lymfoid anda med en uppdatering om Morbus Waldenström av Christian Buske, professor vid Universitetet i Ulm. Mb Waldenström är en ovanlig sjukdom som endast drabbar 1–2 på miljonen. Stora framsteg har skett både inom diagnostik och behandling de senaste åren. Även här har genetiska avvikelser fått allt större betydelse. Exempelvis förekommer MYD88-mutation i cirka 94 procent av alla fall av Mb Waldenström och är således användbar som diagnostisk markör.[28] Förekomst av MYD88 kan till exempel skilja Mb Waldenström från IgM-myelom, där MYD88-mutation aldrig förekommer. Även CXCR4-genen är ofta muterad, hos cirka 40 procent av patienter med Mb Waldenström. Ovanstående genetiska avvikelser gör även att Mb Waldenström har potential att bli en av de första lymfomtyperna där behandlingsval baseras utifrån genotyp. Studier talar nämligen för att patienter utan MYD88-mutation inte har något svar på singelbehandling med Brutons Tyrosinkinas (BTK)-hämmaren ibrutinib (Imbruvica), medan patienter med MYD88-mutation men avsaknad av CXCR4-mutation har bäst effekt.[29]

Fortsatt är standardbehandling för symptomatiska patienter med Mb Waldenström dock inte BTK-hämmare utan kombinationscytostatika med antingen BR (bendamustin + rituximab) eller DRC (dexametason, rituximab, cyklofosfamid). I en nyligen genomförd studie som undersökte tillägg av proteasominhibitorn bortezomib (Velcade) till DRC fann man ingen förbättring av bortezomibtillägg.[30] Studien visar dock tydligt att cytostatika fortsatt är ett bra behandlingsalternativ för patienter med Mb Waldenström med en två-årsöverlevnad på 94 procent för patienter som behandlades med DRC i den aktuella studien.

Trots ovanstående närmar sig BTK-hämmarna första linjens behandling. I fas 3-studien INNOVATE randomiserades nydiagnostiserade och patienter med återfall av Mb Waldenström till antingen ibrutinib + rituximab eller placebo + rituximab. Här sågs 75 procents högre chans till progressionsfri överlevnad med tillägg av ibrutinib till rituximab. Glädjande nog sågs här god effekt av ibrutinib i kombination med rituximab även för patienter utan MYD88-mutation, varför detta utgör ett behandlingsalternativ även för de patienter som inte svarat på behandling med singel-ibrutinib i tidigare studier (Buske et al 2021 JCO, in press). CNS-engagemang av Mb Waldenström kallas för Bing Neels-syndrom och är ett ovanligt tillstånd. Här rekommenderar Christian Buske ibrutinib som första linjens behandling, baserat på ett antal fallrapporter som visar en dramatiskt bättre effekt med ibrutinib än sedvanlig behandling.[31]

Christian Buske avslutar med att lista en rad potentiella framtida läkemedel vid Mb Waldenström. Bland annat utvärderas tillägg av proteasomhämmaren carfilzomib (Kyprolis) till ibrutinib i en nystartad studie. Vidare är flera nya, andra generationens BTK-inhibitorer med högre specificitet och annorlunda biverkningsprofil, på väg in i behandlingsarsenalen. Exempelvis är zanubrutinib (BGB-3111) redan godkänt i USA baserat på en studie som visar att preparat har minst lika bra effekt som ibrutinib och har effekt även som singelbehandling för patienter utan MYD88-mutation.[32] Även vid Mb Waldenström prövas BCL2-hämmaren venetoclax (Venclyxto) och snart startar en studie som ska utvärdera effekt av tidbestämd venetoclax-behandling vid Mb Waldenström.

MYELOM – GEDIGEN UPPDATERING

Siste talare ut på årets seminarium var professor Philippe Moreau, verksam vid Universitetssjukhuset i Nantes. Philippe Moreau gav en gedigen upp-

Läkemedel vid KLL som ingår i förmånen med begränsning*

CALQUENCE® (akalabrutinib)

Andra generationens BTK-hämmare för tidigare obehandlad eller relapserad/refraktär KLL[1,2]

*CALQUENCE är subventionerat för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som monoterapi för tidigare obehandlade KLL-patienter med 17p-deletion/TP53-mutation och som monoterapi för patienter som fått minst en tidigare behandling.[3]

CALQUENCE® (akalabrutinib) 100 mg kapslar

CALQUENCE (akalabrutinib) är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab. CALQUENCE som monoterapi är även indicerat för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst en tidigare behandling.[1]

Calquence verkningsmekanism:
Akalabrutinib är en selektiv hämmare av Brutons tyrosinkinas (BTK). Akalabrutinib och dess aktiva metabolit ACP-5862 bildar en kovalent bindning med en cysteinrest i BTK:s aktiva del ("active site") vilket leder till en irreversibel inaktivering av BTK med minimala interaktioner utanför målet.[1]

Referenser:
1. Calquence® (akalabrutinib) SmPc, fass.se
2. Byrd J et al. N Engl J Med 2016;374:323-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1509981
3. www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Calquence (akalabrutinib) Indikationer: Calquence som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Calquence som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst en tidigare behandling.
Varningsföreskrifter och begränsningar: Patienter som får antitrombotiska läkemedel kan ha ökad risk för blödning. Övervaka patienter avseende tecken och symtom på infektion och sätt in lämplig medicinsk behandling. Fall av viral reaktivering av hepatit B-reaktivering har rapporterats hos patienter som fått Calquence. Hepatit B virus-status (HBV) bör fastställas innan behandling med Calquence påbörjas. Övervaka patienten för symtom på förmaksflimmer och fladder och ta ett EKG om medicinskt befogat.
Rx, (EF) = Ingår i förmånen med begränsning: För behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som monoterapi för tidigare obehandlade KLL-patienter med 17p-deletion/TP53-mutation eller som monoterapi för patienter som fått minst en tidigare behandling. Övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare ATC-kod: L01EL02. 100 mg hårda kapslar. Behandling med Calquence ska initieras och övervakas av en läkare som har erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Senaste översyn av produktresumén: 2021-06-24. För ytterligare information och priser se: www.fass.se. AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, tfn 08-553 260 00. www.astrazeneca.se

AstraZeneca
Nordic Marketing Company • Astraallén Karlebyhus • 151 85 Södertälje, Sweden • Telefon 08-553 260 00 • www.astrazeneca.se

CALQUENCE® (akalabrutinib) 100 mg kapslar

SE-9490-10-21-ONC

Under professionell moderering av professor Magnus Björkholm bjöds åhörarna vid Karolinska Hematology Seminar på högklassiga state-of-the-art-uppdateringar om Mb Waldenström, myelom, Hodgkins lymfom, myelodysplastiskt syndrom samt både akut och kronisk myeloisk leukemi.

datering om det senaste inom multipelt myelom. Myelom är en av de hematologiska sjukdomar med störst förbättring i överlevnad de senaste åren, tack vare en rad nya läkemedel och behandlingskombinationer. Att alternativen är så många, och att de kombinationer som oftast används i kliniken sällan har jämförts mot varandra i kliniska studier, försvårar författandet av behandlingsriktlinjer. Helt klart är dock att flera av de senaste decenniets nya tillskott tagit plats i första linjens behandling, och att det finns mycket att välja på. I nuvarande europeiska riktlinjer rekommenderas lenalidomid (Revlimid) i kombination med dexametason plus antingen bortezomib (Velcade) eller daratumumab (Darzalex).[33] Tillägg av bortezomib till lenalidomid+ dexametason (VRD) förbättrade progressionsfri överlevnad i den randomiserade SWOG-0777-studien, och har sedan dess varit en av de mest använda terapikombinationerna.[34]

Den monoklonala antikroppen mot CD38 daratumumab har också tagit myelomvärlden med storm och var en delkomponent i flera av de studier Philippe Moreau gick igenom. Exempelvis gav tillägg av daratumumab till lenalidomid och dexametason (D-RD) en mycket lovande progressionsfri överlevnad efter fem år på 52.5 procent för myelompatienter som inte bedömts vara kandidater för ASCT, jämfört med 28.7 procent för dem som endast erhöll lenalidomid + dexametason.[35] Philippe Moreau poängterar att den progressionsfria överlevnaden på 52.5 procent i denna studie är bland de bästa som rapporterats för patienter 65 år och äldre, i paritet med tidigare studier hos yngre som genomgått konsoliderande ASCT. För yngre patienter med myelom som bedömts vara kandidater för ASCT visade CASSIOPEIA-studien att tillägg av daratumumab till bortezomib, thalidomid och dexametason (D-VTD) både gav bättre progressionsfri överlevnad och högre grad av minimal residual disease (MRD)-negativitet jämfört med bara VTD.[36] Att nå MRD-negativitet inför ASCT är en av de viktigaste prognostiska faktorerna för överlevnad varför Philippe Moreau betonar att detta är något som alltid bör strävas efter för patienter med myelom som planeras genomgå ASCT.

Underhållsbehandling har den senaste tiden blivit en allt viktigare komponent i behandlingsarsenalen vid myelom. Lenalidomid har givit förlängd

oncotype DX®
Breast Recurrence Score

Det har aldrig varit mer tydligt

Predikerar kemoterapinytta[a,1-7]

NEJ
KEMOTERAPI

JA
KEMOTERAPI

FÖR PATIENTER MED:[1-6]
- HR+
- HER2-
- N0/N1
- TIDIG INVASIV BRÖSTCANCER

a Prediktion om kemoterapinytta för N0-patienter blev bevisat i NSABP-20-studien och för postmenopausala N1-patienter i SWOG-8814-studien[6].

Referenser:
1. Sparano et al. *N Engl J Med.* 2015.
2. Sparano et al. *N Engl J Med.* 2018.
3. Sparano et al. ASCO 2018.
4. Paik et al. *J Clin Oncol.* 2006.
5. Geyer et al. *npj Breast Cancer.* 2018.
6. Albain et al. *Lancet Oncol* 2010.
7. Kalinsky et al. SABCS 2020. GS3-00.

HER2-=human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 negativ;
HR+=hormonreceptor positiv;
RxPONDER=en klinisk prövning "Rx for POsitive NoDe, Endocrine Responsive breast cancer"

Oncotype DX Breast Recurrence Score är ett varumärke registrerat av Genomic Health, Inc. Exact Sciences är ett varumärke registrerat av Exact Sciences Corporation. © 2021 Genomic Health, Inc. Alla rättigheter förbehålls. EXS12588_0721_SV_S

oncotype DX®
Breast Recurrence Score

EXACT SCIENCES

progressionsfri överlevnad efter ASCT i flera studier och rekommenderas idag för patienter med normalrisk cytogenetik.[37] En fortsättning av CASSIOPEIA-studien visade att daratumumab-underhåll också hade samma effekt. Även proteasominhibitorn ixazomib (Ninlaro) har som underhållsbehandling givit längre progressionsfri överlevnad.[38] Med tanke på att uppnådd MRD-negativitet visat sig vara så viktigt för prognos, menar professor Moreau att underhållsbehandling med två olika läkemedel kan komma att bli aktuellt i framtiden. Den höga kostnaden för många av de nya preparaten är dock något som kommer behöva tas i beaktande.

För myelompatienter som progredierar i sin sjukdom efter första linjens behandling är alternativen idag många. Valet avgörs av vad patienten behandlats med tidigare, samt om det föreligger behandlingsresistens. Om patienten är refraktär mot lenalidomid anser Philippe Moreau att daratumumab, pomalidomid (Imnovid) eller ixazomib (Ninlaro) bör ingå. Vid andra eller ännu senare återfall rekommenderas antingen klinisk studie och absolut någon CD38-antikropp, antingen daratumumab eller en nyare variant, såsom isatuximab (Sarclisa).[39] För patienter med myelomåterfall som är resistenta mot proteasominhibitorer, immunmodulerande preparat samt CD38-antikroppar finns ett stort behov av ytterligare nya terapier. Förhoppningsvis kommer alternativ snart att finnas tillgängligt även för denna svårbehandlade patientgrupp då både CAR-T-terapier och bispecifika antikroppar (BiTEs) utvecklas och testas i rask takt vid myelom. De flesta CAR-T behandlingarna och BiTEs som utvecklas mot myelom riktar sig mot den myelomcellsspecifika epitopen B-cell maturing antigen (BCMA). Många studier visar lovande resultat och nyligen godkändes exempelvis CAR-T-preparatet idecabtagene vicleucel (Abecma) för patienter med myelom som behandlats med minst fyra föregående behandlingar.[40] Philippe Moreau tror dock att BiTEs kan komma att få än större betydelse i framtida myelomvård, då de inte kräver lika lång förberedelsetid som CAR-T-behandling. Oomtvistat är dock att utvecklingen inom myelomfältet kommer fortsätta i rask takt med förhoppningsvis än bättre överlevnad för patienter med myelom framöver.

Gemensamt för föreläsningarna på årets Karolinska Hematology Seminar var fokus på de många nya och lovande riktade behandlingar som är under utveckling. Det blir spännande att se hur mycket mer vi vet redan vid nästa års seminarium, som förhoppningsvis kommer att kunna hållas i fysiskt form och ha en jämnare könsfördelning bland föreläsarna.

Fotnot: Det vetenskapliga programmet för Karolinska Hematology Seminar 2021 utformades av professor Magnus Björkholm, och symposiet genomfördes med ekonomiskt stöd av Celgene/Bristol Myers Squibb, Pfizer och Roche.

REFERENSER:

1. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. N Engl J Med 2017; 377 (5): 454-464.

2. Lambert J, Pautas C, Terré C et al. Gemtuzumab ozogamicin for. Haematologica 2019; 104 (1): 113-119.

3. Castaigne S, Pautas C, Terré C et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2012; 379 (9825): 1508-1516.

4. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol 2018; 36 (26): 2684-2692.

5. Cortes JE, Heidel FH, Fiedler W et al. Survival outcomes and clinical benefit in patients with acute myeloid leukemia treated with glasdegib and low-dose cytarabine according to response to therapy. J Hematol Oncol 2020; 13 (1): 92.

6. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2020; 383 (7): 617-629.

7. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory. N Engl J Med 2019; 381 (18): 1728-1740.

8. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. J Clin Oncol 2017; 35 (9): 934-946.

9. Fenwarth L, Thomas X, de Botton S et al. A personalized approach to guide allogeneic stem cell transplantation in younger adults with acute myeloid leukemia. Blood 2021; 137 (4): 524-532.

10. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. Blood 2013; 122 (22): 3616-3627; quiz 3699.

11. Zhao LP, Boy M, Azoulay C et al. Genomic landscape of MDS/CMML associated with systemic inflammatory and autoimmune disease. Leukemia 2021; 35 (9): 2720-2724.

12. Sekeres MA, Othus M, List AF et al. Randomized Phase II Study of Azacitidine Alone or in Combination With Lenalidomide or With Vorinostat in Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia: North American Intergroup Study SWOG S1117. J Clin Oncol 2017; 35 (24): 2745-2753.

13. Sallman DA, DeZern AE, Garcia-Manero G et al. Eprenetapopt (APR-246) and Azacitidine in. J Clin Oncol 2021; 39 (14): 1584-1594.

14. Sekeres MA, Watts J, Radinoff A et al. Randomized phase 2 trial of pevonedistat plus azacitidine versus azacitidine for higher-risk MDS/CMML or low-blast AML. Leukemia 2021; 35 (7): 2119-2124.

15. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med 2020; 382 (2): 140-151.

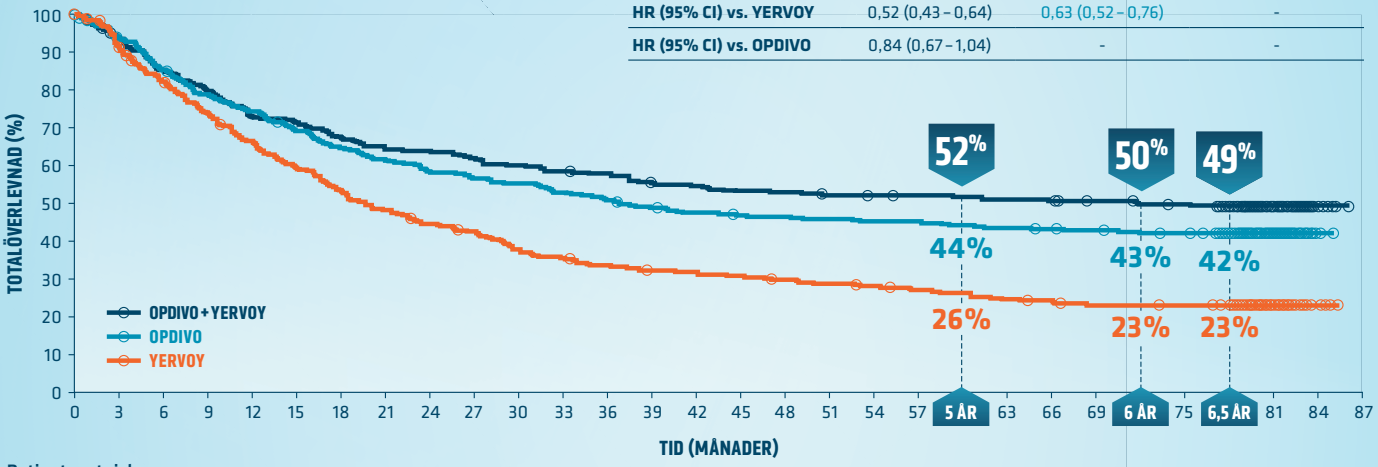
16. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia 2020; 34 (4): 966-984.

OPDIVO® + YERVOY®

(nivolumab) (ipilimumab)

OPDIVO i kombination med YERVOY fortsätter att efter 6,5 års uppföljning visa ihållande överlevnadsfördelar hos patienter med avancerat malignt melanom[1]

	OPDIVO + YERVOY (n=314)	OPDIVO (n=316)	YERVOY (n=315)
Median OS, *mån (95% CI)*	72,1 (38,2 – NR)	36,9 (28,2 – 58,7)	19,9 (16,8 – 24,6)
HR (95% CI) vs. YERVOY	0,52 (0,43 – 0,64)	0,63 (0,52 – 0,76)	-
HR (95% CI) vs. OPDIVO	0,84 (0,67 – 1,04)	-	-



Patienter at risk

OPDIVO + YERVOY	314	292	265	248	227	222	210	201	199	193	187	181	179	172	169	164	163	159	158	157	156	154	153	150	147	145	138	66	10	0
OPDIVO	316	292	266	245	231	214	201	191	181	175	171	164	158	150	145	142	141	139	137	137	134	132	130	128	126	124	117	59	3	0
YERVOY	315	285	253	227	203	181	163	148	135	128	113	107	100	95	94	91	87	84	81	77	75	70	68	64	64	63	61	32	7	0

- 6,5 års-analysen av CheckMate 067-studien representerar den längsta uppföljningen från en fas-3 studie inom malignt melanom
- Närmare hälften (49%) av patienterna som fick behandling med OPDIVO i kombination med YERVOY lever 6,5 år efter studiestart

1 Wolchok. Oral Presentation ASCO 2021, Abstract #9506.

OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC17. **Indikationer**: Opdivo är indicerat för behandling av vuxna med:
- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom som monoterapi eller i kombination med Yervoy®. Jämfört med Opdivo monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad med kombinationen Opdivo och Yervoy endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1
- totalt resekterat melanom, som involverat lymfkörtlar eller som har metastaserat (adjuvant behandling)

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Opdivo är associerat med immunrelaterade biverkningar som kan påverka flera system i kroppen samtidigt. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Opdivo eller kombinationsbehandling med Opdivo göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. *Melanom*: Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Opdivo. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml, 10 ml eller 24 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 19 okt 2021. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

YERVOY® (ipilimumab) 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC11. **Indikationer:** Yervoy är indicerat för behandling av:
- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre.
- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna i kombination med Opdivo®. Jämfört med Opdivo monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad (PFS) och totalöverlevnad (OS) med kombinationen Opdivo och Yervoy endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1.

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Yervoy är associerat med inflammatoriska biverkningar till följd av förhöjd eller alltför hög immunaktivitet (immunrelaterade biverkningar). Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Yervoy eller kombinationen av Yervoy och Opdivo göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. *Melanom:* Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Yervoy i kombination med Opdivo. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 17 aug 2021. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol Myers Squibb™

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

immunonkologi.se

OKT 2021 7356-SE-2100063

17. Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study. Leukemia 2017; 31 (7): 1525-1531.

18. Shanmuganathan N, Pagani IS, Ross DM et al. Early BCR-ABL1 kinetics are predictive of subsequent achievement of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. Blood 2021; 137 (9): 1196-1207.

19. Rea D, Mauro MJ, Boquimpani C et al. A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Asciminib, a STAMP Inhibitor, vs Bosutinib in CML After ≥2 Prior TKIs. Blood 2021.

20. Behringer K, Goergen H, Hitz F et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet 2015; 385 (9976): 1418-1427.

21. Fuchs M, Goergen H, Kobe C et al. Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol 2019; 37 (31): 2835-2845.

22. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. J Clin Oncol 2012; 30 (9): 907-913.

23 Borchmann P, Plütschow A, Kobe C et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021; 22 (2): 223-234.

24. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 2018; 378 (4): 331-344.

25. Kreissl S, Goergen H, Buehnen I et al. PET-guided eBEACOPP treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma (HD18): follow-up analysis of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol 2021; 8 (6): e398-e409.

26. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2017; 35 (19): 2125-2132.

27. Advani RH, Moskowitz AJ, Bartlett NL et al. Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 3-year study results. Blood 2021; 138 (6): 427-438.

28. Treon SP, Xu L, Yang G et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med 2012; 367 (9): 826-833.

29. Treon SP, Meid K, Gustine J et al. Long-Term Follow-Up of Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Previously Treated Patients With Waldenström Macroglobulinemia. J Clin Oncol 2021; 39 (6): 565-575.

30. Buske C, Dimopoulos MA, Grunenberg A et al. Bortezomib in Combination with Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (B-DRC) As First - Line Treatment of Waldenstrom's Macroglobulinemia: Results of a Prospectively Randomized Multicenter European Phase II Trial. Blood 2020; 136 (Supplement 1): 26-26.

31. Castillo JJ, Itchaki G, Paludo J et al. Ibrutinib for the treatment of Bing-Neel syndrome: a multicenter study. Blood 2019; 133 (4): 299-305.

32. Tam CS, Opat S, D'Sa S et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. Blood 2020; 136 (18): 2038-2050.

33. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021; 32 (3): 309-322.

34. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2017; 389 (10068): 519-527.

35. Facon T, Kumar S, Plesner T et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. N Engl J Med 2019; 380 (22): 2104-2115.

36. Moreau P, Attal M, Hulin C et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2019; 394 (10192): 29-38.

37. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. J Clin Oncol 2017; 35 (29): 3279-3289.

38. Dimopoulos MA, Laubach JP, Echeveste Gutierrez MA et al. Ixazomib maintenance therapy in newly diagnosed multiple myeloma: An integrated analysis of four phase I/II studies. Eur J Haematol 2019; 102 (6): 494-503.

39. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet 2021; 397 (10292): 2361-2371.

40. Munshi NC, Anderson LD, Shah N et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 2021; 384 (8): 705-716.

TOVE WÄSTERLID, ST-LÄKARE I HEMATOLOGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, POST-DOC VID ENHETEN FÖR KLINISK EPIDEMIOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, TOVE.WASTERLID@KI.SE

FOTO: **BOSSE JOHANSSON**

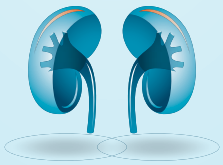
Nu i NT-rådets rekommendation[1]

OPDIVO® (nivolumab) + kabozantinib

Ett nytt behandlingsalternativ för patienter med njurcellscancer som behöver en TKI i kombination med immunonkologisk behandling[2]

Rekommenderas av NT-rådet:

- som ett förstahandsval till patienter med låg risk
- som ett andrahandsval till patienter med intermediär/hög risk



INDIKATION: OPDIVO i kombination med kabozantinib är indicerat som första linjens behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer.

1 Janusinfo.se
2 OPDIVO produktresumé.

OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC17. **Indikationer**: Opdivo är indicerat för behandling av vuxna med:
- avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos i första linjen i kombination med Yervoy
- avancerad njurcellscancer i första linjen i kombination med kabozantinib
- 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 som kan påverka flera system i kroppen samtidigt. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Opdivo eller kombinationsbehandling med Opdivo göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy, och med liknande frekvens när Opdivo administrerades i kombination med kabozantinib, jämfört med Opdivo som monoterapi. *Njurcellscancer:* När Opdivo ges med kabozantinib har högre frekvens av ALAT- och ASAT-stegring, Grad 3 och 4, rapporterats jämfört med OPDIVO monoterapi. Leverenzymvärden ska monitoreras innan behandling påbörjas och regelbundet under pågående behandling. Följ riktlinjerna i respektive produkts produktresumé. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml, 10 ml eller 24 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 19 okt 2021. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

YERVOY® (ipilimumab) 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC11. **Indikationer:** Yervoy är indicerat för behandling av:
- avancerad njurcellscancer hos vuxna med intermediär/dålig prognos i kombination med Opdivo som första linjens behandling.

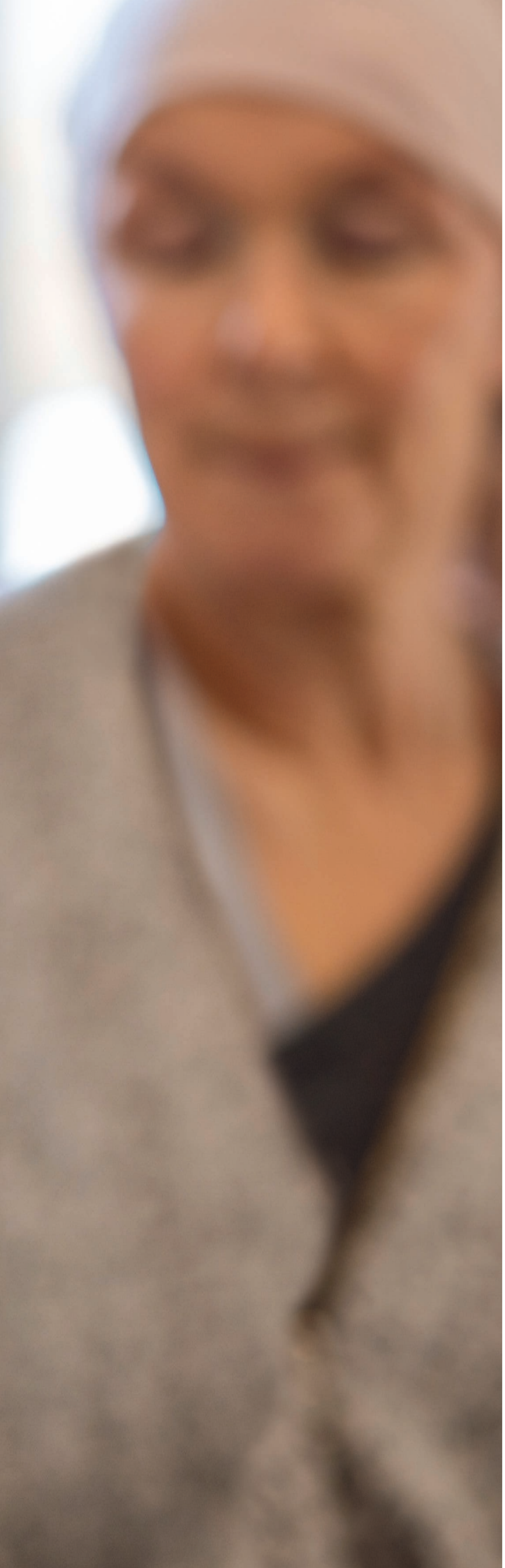
Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Yervoy är associerat med inflammatoriska biverkningar till följd av förhöjd eller alltför hög immunaktivitet (immunrelaterade biverkningar). Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Yervoy eller kombinationen av Yervoy och Opdivo göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 17 aug 2021. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol Myers Squibb™

OPDIVO® (nivolumab) + kabozantinib

OKT 2021 7356-SE-2100059

Ny optimism kring cancer-vacciner

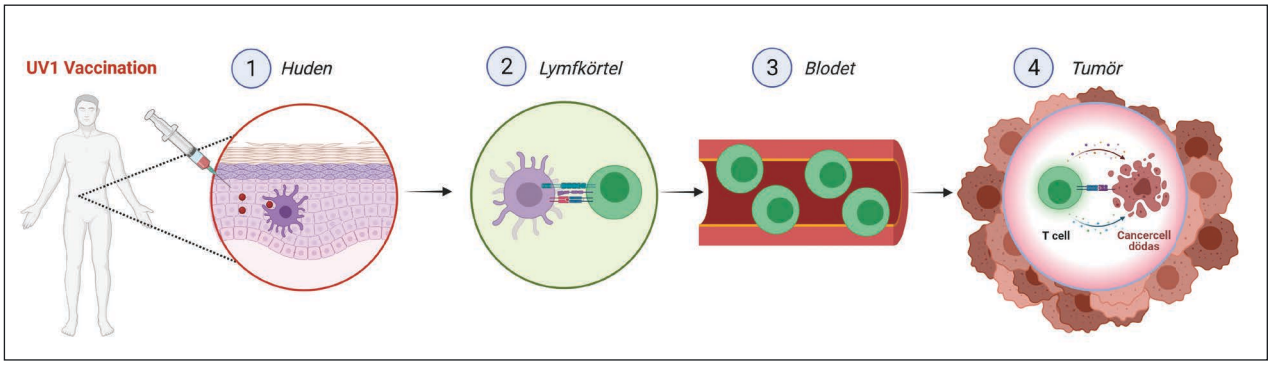


– framgång med kontrollpunktshämmare bakom spännande väntan på nya resultat

Nu börjar den samlade informationen av kliniska data från vacciner med syntetiska långa peptider i kombination med kontrollspunktshämmare att ge uppmuntrande resultat. Under 2023 och framåt väntas data från större kliniska studier med multipla kontrollarmar. ”Ihärdig forskning som pågått i 40 år kan snart bära frukt när kontrollpunktshämmarnas intåg i kliniken ger oss möjlighet att etablera effekten av cancervacciner”, skriver här **Sara Mangsbo**, universitetslektor vid Institutionen för farmaceutisk biovetenskap i Uppsala, och två forskande medarbetare.

I eran av framgångarna med kontrollpunktshämmare som nu är etablerad terapi vid flertalet indikationer lever fler och fler patienter – med tidigare obotbara maligniteter – med en mer kronisk sjukdom. Ibland blir patienter mot alla odds också botade, i den eran är det lätt att uppleva en optimism. Men fortsatt behöver vi förstå varför vissa individer samt specifika tumörformer svarar bättre på kontrollpunktshämmare än andra och just T-cellernas roll för klinisk respons är numera vedertagen.

Idén kring användning av cancervacciner är inte ny, redan 1891 använde William Coley intratumorala injektioner av inaktiverade streptokockstammar (Coleys toxin) och kunde notera att det uppstod spontan remission för vissa patienter med sarkom. Kollegor var dock skeptiska och stra-



1. Vaccinet (UV1) injiceras i huden på patientens mage och innehållet i vaccinet (telomeraspeptider) tas upp av så kallade antigen-presenterande celler.
2. Dessa celler transporterar sedan peptiderna till lymfknutan där de aktiverar T-celler som då blir specifika mot just telomerasproteinet. Kontrollpunktshämmarna "släpper på bromsen" så att fler T-celler etableras mot tumören.
3. T-cellerna kan ta sig till, och infiltrera tumören, via blodbanan.
4. T-cellerna som, genom vaccineringen, känner igen telomeras som finns i uttryckt i tumören, kan därmed döda tumörceller. Här kan kontrollpunktshämmarna öka effektiviteten hos T-celler och därmed förstärka T-cellernas kapacitet att döda tumörceller.

tegin vann inte mark, det var också svårt att statistiskt belägga effekten på grund av de mer anekdotiska och fåtal fynd som sågs kring tumörregression. Andra exempel på lokal immunaktivering vid en tumör är användningen av en levande tuberkulosstam (BCG) som används för behandling av lokaliserad blåscancer och är en standardbehandling för patienter med lokaliserad blåscancer, när tumören bedöms som högrisk av patologen.

FRAMGÅNG MED KONTROLLPUNKTSHÄMMARE

Flertalet kliniska studier startades sent 70-tal och i början på 80-talet och mätbar effekt har uteblivit från randomiserade studier. Den nya optimismen som infunnit sig under sent 2000-tal fram till nu är starkt kopplad till framgångarna med kontrollpunktshämmarna och då framförallt risk/nytta-effekten av PD1- och PDL1-blockering. Men förståelsen kring rollen av specifika T-celler för effekten av dessa kontrollpunktshämmare har också faciliterat intåget. Vi vet att en enskild T-cells-klon kan vara avgörande för att målsöka tumören i ett första skede, men vi vet också att detta kan leda till en spridning av immunsvaret och att nya T-cells-kloner kan uppstå i vad vi kallar ”epitopspridning”. Det gör att tron på just vacciner i kombination med kontrollpunktshämmare har stärkts. Kan vi skapa dessa potenta T-cells-kloner som känner igen tumören, kan vi också initiera, tända gnistan, för anti-tumörsvaret som sedan kan bibehållas med kontrollpunkthämmare.

Vidare kommer då vaccinplattformens utformning att spela en roll i arbetet med att bistå kroppen att skapa dessa T-celler. Både adjuvantet, den del som aktiverar immunsvaret, samt antigenet, den bit som representerar tumören och som vi ska träna upp T-cellerna att känna igen, är viktiga komponenter för att skapa ett effektivt vaccin. Genom pandemin har nya verktyg, så som mRNA-plattformarna, kliniskt validerats för att ta fram vaccin och lärdomar kring effektiviteten av dessa plattformar inom infektionsområdet kommer också att avspeglas inom tumörfältet. I tumörfältet där vi arbetar, med terapeutiska vacciner, måste vi dock fokusera på just T-cells-aktiveringen och inte produktion av antikroppar. Det gör att fler och fler ser en nytta i att använda specifika delar av ett protein, en liten peptidsekvens, för att rikta in T-cellerna mot just den delen och det kan göras genom att leverera koden, mRNAt för att producera peptider, eller leverera peptiden som en syntetiskt skapad peptidkedja.

MOT LÄNGRE PEPTIDSEKVENSER

Där vi under 80- och 90-talen framförallt jobbade med kombinationer av vad vi då kallade korta syntetiska peptider (9–10 aminosyror långa) går fältet idag mot användning av lite längre peptidsekvenser, så kallade syntetiska långa peptider (SLP som är ~15-40 aminosyror långa), som ett sätt att etablera ett immunsvar mot en viss del av ett protein som tumören uttrycker. Skälet till att arbeta med SLPs är flera, de kan innehålla flera olika epitoper* som möjliggör aktivering av T-celler i fler heterogena individpopulationer. Eftersom just T-cells-aktivering är beroende av en presentation av peptider på de så kallade HLA**-molekylerna, som är de mest polymorfa generna hos ryggradsdjur, är just möjligheten att ha längre peptider en fördel. Däremot finns det också data som tyder på att använda sig av hela proteinerna inte är en fördel eftersom cellens processning av dessa proteiner inte alltid leder till en presentation av de peptidsekvenser som är immunogena. Därav har fokuset nu mer och mer hamnat på användning av just SLPs inom cancervacciner. Oavsett formatet för produktionen av peptiderna (i en fabrik eller av kroppens celler) är just en central del av vaccinet valet av peptiderna. En annan central del, utöver peptiderna, är just plattformsteknologin för leverans av dessa peptider för effektiv presentation av antigen-presenterande celler i kroppen. Vidare är också valet av adjuvans, det som drar igång immunaktiviteten som förstärker immunsvaret, en viktig komponent. Här vet vi också att adjuvans som bidrar till effektiva vaccin inom infektionsmedicin inte är de adjuvans som vi föredrar att använda inom immunonkologi. Skälet är att just ett specifikt adjuvans kan styra im-

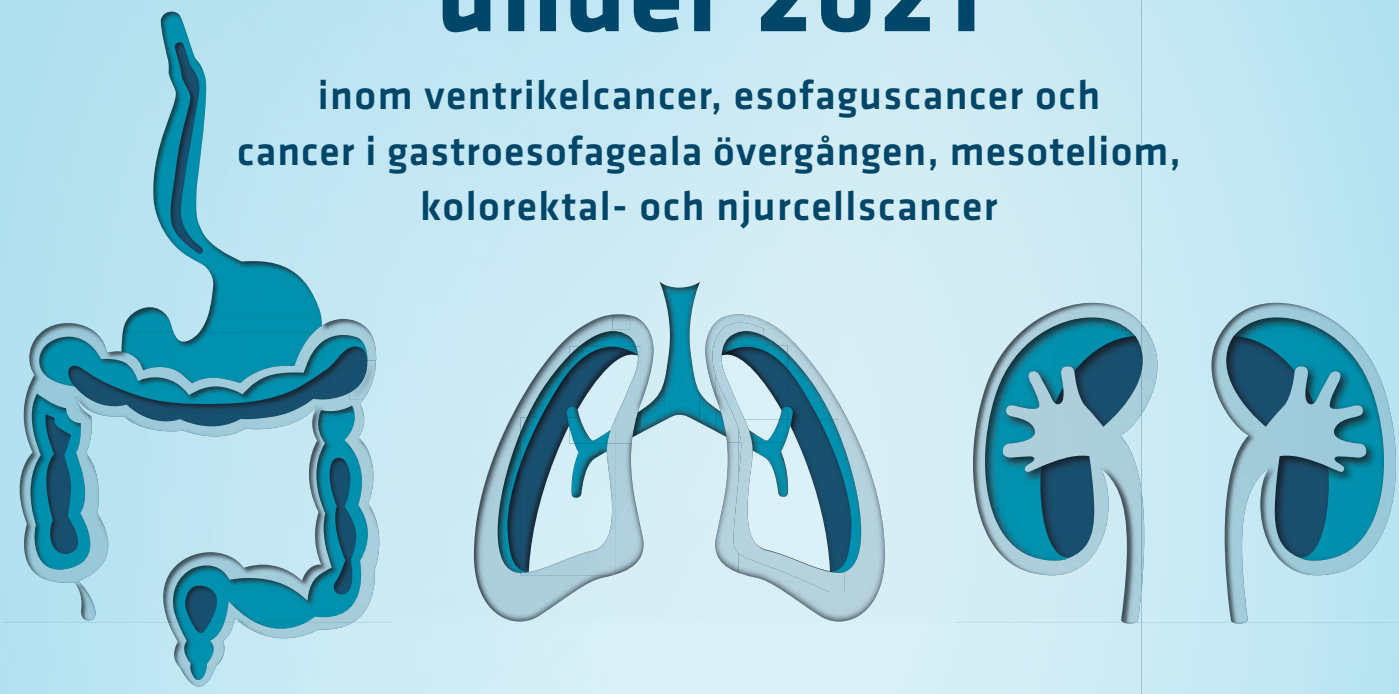
Godkänt för 15 indikationer

OPDIVO / OPDIVO + YERVOY

(nivolumab) (nivolumab) (ipilimumab)

5 nya indikationer under 2021

inom ventrikelcancer, esofaguscancer och cancer i gastroesofageala övergången, mesoteliom, kolorektal- och njurcellscancer



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

- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom som monoterapi eller i kombination med Yervoy®. Jämfört med Opdivo monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad med kombinationen Opdivo och Yervoy endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1
- totalt resekterat melanom, som involverat lymfkörtlar eller som har metastaserat (adjuvant behandling)
- metastaserande icke-småcellig lungcancer vars tumörer varken har sensibiliserande EGFR-mutation eller ALK-translokation, första linjens behandling i kombination med Yervoy och två behandlingscykler platinabaserad kemoterapi
- lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi
- icke-resektabelt malignt pleuramesoteliom, första linjens behandling i kombination med Yervoy
- avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos i första linjen i kombination med Yervoy
- avancerad njurcellscancer i första linjen i kombination med kabozantinib
- avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling
- recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation och behandling med brentuximabvedotin
- återkommande eller metastaserande skivepitelial huvud- och halscancer som progredierat under eller efter platinumbaserad behandling
- lokalt avancerad icke-resektabel eller metastaserande urotelcellscancer vid otillräcklig effekt av tidigare platinumbaserad behandling
- metastaserande kolorektalcancer som uppvisar defekt mismatch repair eller hög mikrosatellitinstabilitet efter tidigare fluoropyrimidinbaserad kemoterapi i kombination, i kombination med Yervoy
- icke-resektabel avancerad, återkommande eller metastaserande esofaguscancer av skivepiteltyp efter tidigare fluoropyrimidin- och platinabaserad kemoterapi i kombination
- esofaguscancer eller cancer i gastroesofageala övergången som har kvarstående mikroskopisk sjukdom efter tidigare neoadjuvant kemoradioterapi (adjuvant behandling)
- HER2-negativt avancerat eller metastaserande adenocarcinom i ventrikeln, gastroesofageala övergången eller esofagus, vars tumörer uttrycker PD-L1 ≥ 5 enligt metoden combined positive score (CPS), första linjens behandling i kombination med fluoropyrimidin- och platinabaserad kemoterapi

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Opdivo är associerat med immunrelaterade biverkningar som kan påverka flera system i kroppen samtidigt. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Opdivo eller kombinationsbehandling med Opdivo göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy, och med liknande frekvens när Opdivo administrerades i kombination med kabozantinib, jämfört med Opdivo som monoterapi. *Melanom och esofaguscancer av skivepiteltyp*: Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Opdivo. *Icke-småcellig lungcancer och skivepitelial huvud- och halscancer efter tidigare behandling med kemoterapi*: Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Opdivo. *Njurcellscancer:* När Opdivo ges med kabozantinib har högre frekvens av ALAT-och ASAT-stegring, Grad 3 och 4, rapporterats jämfört med OPDIVO monoterapi. Leverenzymvärden ska monitoreras innan behandling påbörjas och regelbundet under pågående behandling. Följ riktlinjerna i respektive produkts produktresumé. *Klassiskt Hodgkins lymfom:* Det finns en ökad risk för akut graft-versus-host disease (GVHD) vid användning av Opdivo före och efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation. Nyttan med behandlingen respektive stamcellstransplantationen måste övervägas från fall till fall. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml, 10 ml eller 24 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 19 oktober 2021. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

YERVOY® (ipilimumab) 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC11. **Indikationer:** Yervoy är indicerat för behandling av:

- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre.
- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna i kombination med Opdivo®. Jämfört med Opdivo monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad (PFS) och totalöverlevnad (OS) med kombinationen Opdivo och Yervoy endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1.
- avancerad njurcellscancer hos vuxna med intermediär/dålig prognos i kombination med Opdivo som första linjens behandling.
- metastaserande icke-småcellig lungcancer hos vuxna vars tumörer varken har sensibiliserande EGFR-mutation eller ALK-translokation, första linjens behandling i kombination med Opdivo och två behandlingscykler platinabaserad kemoterapi.
- icke-resektabelt malignt pleuramesoteliom hos vuxna i kombination med Opdivo som första linjens behandling.
- metastaserande kolorektalcancer hos vuxna som uppvisar defekt mismatch repair eller hög mikrosatellitinstabilitet efter tidigare fluoropyrimidinbaserad kemoterapi i kombination, i kombination med Opdivo.

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Yervoy är associerat med inflammatoriska biverkningar till följd av förhöjd eller alltför hög immunaktivitet (immunrelaterade biverkningar). Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Yervoy eller kombinationen av Yervoy och Opdivo göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. *Melanom*: Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Yervoy i kombination med Opdivo. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 17 augusti 2021. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol Myers Squibb™

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

immunonkologi.se

NOV 2021 7356-SE-2100068

munsvaret åt ett specifikt håll, till exempel skapa ett starkare och mer potent humoralt immunsvar, alltså antikroppar som skyddar mot en hotande infektion. Eller så väljer vi en adjuvans som snarare stärker vårt T-cells-svar och då framförallt en adjuvans som möjliggör etablering av T-celler som kan målsöka och döda tumörceller.

> ***Det intressanta med denna studie var att de kunde påvisa kliniska svar hos patienter som tidigare hade erhållit kontrollpunktshämmare, där dessa patienter med monoterapin inte hade uppvisat kliniskt mätbara svar. Det är en viktig observation som understryker rationalen för att vaccin kan skapa de nödvändiga T-celler som krävs för att initiera T-cells-medierad celldöd.***

ETABLERA ÖKAD MÄNGD DATA

Här sker det en utveckling idag inom forskningen som vi kommer kunna skörda frukterna från om 5–15 år. Men i närtid kommer även vi kunna etablera mer och mer data kring hur dessa väl valda SLPs fungerar terapeutiskt i kombination av just kontrollpunktshämmare. Peptider som kommer från valda delar av till exempel telomerasenzymet (hTERT), indoleamine-pyrrole 2,3-dioxygenase (IDO), PDL1, humant papillomvirus (HPV) samt helt individanpassade peptider som tagits fram med stöd från genetisk screening av tumören utvärderas nu i kliniken i fas I/II/III-studier där kontrollarmar utan vaccin men med kontrollpunktshämmare jämförs med vaccin plus kontrollpunktshämmare. Resultaten av dessa kommer att vara avgörande för den fortsatta utvecklingen av dessa SLPs med fokus på adjuvans och formuleringen för leverans av peptiderna.

Trots att vi såg svaga kliniska svar i studierna under 80- och 90-talen samt tidigt 2000-tal har man de senaste åren sett lovande effekter med cancervacciner när de kombineras med kontrollpunktshämmare. Ott och kollegor publicerade 2020 resultaten från en studie med skräddarsydda peptidvaccin i kombination med kontrollpunktshämmaren nivolumab[1]. Forskarna kunde påvisa att det skräddarsydda cancervaccinet skapade T-celler som kunde målsöka och döda tumörceller och visade också att dessa kunde identifieras i patientens tumör efter vaccination. Samma år publicerade Sahin med kollegor resultaten från deras mRNA-baserade vaccin som avser att skapa T-celler mot flera tumör-associerade antigen[2]. I denna fas 1-studie etablerade vaccinet starka immunsvar hos patienten och i kombination med kontrollpunktshämmaren pembrolizumab såg de kliniskt mätbara och långvariga svar hos patienter med malignt melanom (hudcancer).

KUNDE PÅVISA KLINISKA SVAR

Det intressanta med denna studie var att de kunde påvisa kliniska svar hos patienter som tidigare hade erhållit kontrollpunktshämmare, där dessa patienter med monoterapin inte hade uppvisat kliniskt mätbara svar. Det är en viktig observation som understryker rationalen för att vaccin kan skapa de nödvändiga T-celler som krävs för att initiera T-cells-medierad celldöd. En dansk forskargrupp publicerade också nyligen en pre-print[3] som innehåller resultaten från ett cancervaccin där man fokuserar på att etablera immunsvar mot en mindre peptidsekvens från PDL1 och en från IDO, proteinerna PDL1 och IDO är en del av perifera reglermekanismer som håller immunförsvaret i schack och förhindrar onödig vävnadsskada. Dessa proteiner är ofta uppreglerade i ett inflammatoriskt tumöromrade och hämmar T-cellernas aktivering. I denna fas 1-studie inom anti-PD1-naiva malignt melanom-patienter observerades kliniska svar hos 80 procent av patienterna.[4].

Nyligen har en randomiserad fas 3-studie initierats för att utvärdera effekt av vaccinet i kombination med kontrollpunktshämmare i patienter med malignt melanom. I Norge finns det data där den initialt använda kontrollpunktshämmaren ipilimumab gavs till patienter i form av en nationell fas 4-studie för patienter med malignt melanom. Parallellt utvärderades också ett cancervaccin, UV1, som bygger på peptidsekvenser från det katalytiska sitet av enzymet hTERT. hTERT är aktivt i tumörceller för att tumören ska kunna förlänga telomererna och därmed undvika celldöd. Telomerasaktivitet är påslaget i 85–90 procent av alla cancerformer och kan därför ses som ett möjligt universellt mål om det designas för att också möjliggöra aktivering av T-celler oavsett HLA**-profil. 12 patienter från denna fas 4-studie fick UV1 i tillägg till ipilimumab. Datan från de två separata studierna som pågick parallellt och som nu är publicerade[5,6] visar att de som fick vaccin i kombination med ipilimumab hade markant längre tid till progression och död än de som fick ipilimumab som monoterapi.

DATA STYRKER EFFEKTEN

Överlevnadstiden (medianvärdet) med ipilimumab var 12.1 månader och kombinationsbehandlings-överlevnadstid har inte uppnåtts under en 5-årig uppföljningstid. Trots att detta inte är en formell randomiserad studie och att ipilimimab nu som monoterapi inte är relevant i kliniskt bruk på grund av införandet av anti-PD1/PDL1-behandlingsmöjligheter styrker datan effekten av cancervacciner när de kombineras med kontrollpunktshämmare. I en enarmad studie med

Rekommenderad av NT-rådet[1]

NU 5-ÅRSUPPFÖLJNING AV DUBBEL IMMUNTERAPI VID AVANCERAD NJURCELLSCANCER

OPDIVO® + YERVOY®

(nivolumab) (ipilimumab)

43% av patienterna med intermediär eller dålig prognos lever 5 år efter studiestart[2]

- Rekommenderas av NT-rådet som förstahandsval till patienter med intermediär/hög risk
- 5-årsdata visar att OPDIVO + YERVOY rapporterat den längsta medianöverlevnaden (47 mån) hittills i en fas III-studie hos patienter med intermediär och dålig prognos
- OPDIVO + YERVOY visar forsatt varaktiga responser med en ännu ej uppnådd mediantid efter 5 års uppföljning

1 Janusinfo.se

2 Motzer *et al*, Conditional survival and 5-year follow-up in CheckMate 214: first-line nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma. Poster 661P at ESMO 2021.

OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC17. **Indikationer**: Opdivo är indicerat för behandling av vuxna med:
- avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos i första linjen i kombination med Yervoy
- avancerad njurcellscancer i första linjen i kombination med kabozantinib
- 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 som kan påverka flera system i kroppen samtidigt. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Opdivo eller kombinationsbehandling med Opdivo göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy, och med liknande frekvens när Opdivo administrerades i kombination med kabozantinib, jämfört med Opdivo som monoterapi. *Njurcellscancer:* När Opdivo ges med kabozantinib har högre frekvens av ALAT- och ASAT-stegring, Grad 3 och 4, rapporterats jämfört med OPDIVO monoterapi. Leverenzymvärden ska monitoreras innan behandling påbörjas och regelbundet under pågående behandling. Följ riktlinjerna i respektive produkts produktresumé. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml, 10 ml eller 24 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 19 okt 2021. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

YERVOY® (ipilimumab) 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC11. **Indikationer:** Yervoy är indicerat för behandling av:
- avancerad njurcellscancer hos vuxna med intermediär/dålig prognos i kombination med Opdivo som första linjens behandling.

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Yervoy är associerat med inflammatoriska biverkningar till följd av förhöjd eller alltför hög immunaktivitet (immunrelaterade biverkningar). Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Yervoy eller kombinationen av Yervoy och Opdivo göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 17 aug 2021. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol Myers Squibb™

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

immunonkologi.se

OKT 2021 7356-SE-2100058

UV1-vaccinet i kombination med pembrolizumab i avancerad malignt melanom med 30 patienter (ej tidigare behandlade med kontrollpunktshämmare) har ett komplett svar setts hos 30 procent av patienterna vilket har lett till att UV1 nu utvärderas i fyra olika fas 2-studier för att kunna dokumentera effekten av vaccinet i kombination med kontrollpunktshämmare i ovarialcancer, malignt melanom, mesoteliom samt huvudhals-cancer. Inom ovarialcancer, som är en trearmad studie, kombineras också vaccinet med olaparib i tillägg till kontrollpunktshämmare med målet om att förstärka immunsvaret samt effekten av olaparib. Patienterna i denna studie har inte BRCA-mutation och därmed är effekten av olaparib som monoterapi begränsad. Målet är således att undersöka om immunterapi med UV1-vaccination kan förstärka effekten hos patienter med wildtyps BRCA. Även om detta nu testas i ovarialcancer har resultaten en möjlighet att leda till expansion av studier in i andra typer av cancerformer där olaparib och kontrollpunktshämmare utvärderas.

Syntetiska långa peptider (SLPs) har också utvecklats från olika typer av virala onkogener så som proteinerna E6 och E7, för att tackla existerande tumörer som uppkommit på grund av en tidigare infektion av HPV. Här blir det också tydligt att vacciner som utvecklas för att tackla en redan infekterad och transformerad cell behöver etablera ett riktat T-cells-svar mot ett specifikt protein från viruset som driver tumörtillväxten medan ett profylaktiskt vaccin mot ett patogen fokuserar på att etablera neutraliserande antikroppar mot ytproteiner från viruset, ytproteiner som står för virusets möjlighet att infektera en cell (som gardasil är utformat som är ett profylaktiskt vaccin). Här har läkemedelskandidaten ISA101 som består av peptider från proteinerna E6 och E7 studerats som monoterapi och är nu även i en randomiserad studie i kombination med kontrollpunktshämmare eller singelarmsstudie med kemoterapi eller kemoterapi i kombination med kontrollpunktshämmare. Som monoterapi har kliniska svar i form av avsaknad av patologisk vävnad, avsaknad av virus-DNA samt etablering av komplett svar hos patienter korrelerat med styrkan av uppmätt immunsvar mot peptiderna i vaccinet ISA101 efter 2 och 4 vaccindoser[7].

SUMMERING

Där man tidigare har sett anekdotiska effekter med terapeutiska cancervacciner börjar nu den samlade information av kliniska data från vacciner med syntetiska långa peptider i kombination med kontrollspunktshämmare att ge uppmuntrande resultat. Det kvarstår ett bevisa effekten i större kliniska studier med kontrollarmar, och data från dessa studier väntas under 2023 och framåt. Vi går således framtiden tillmötes med stöd från ihärdig forskning som pågått i 40 år och som nu kan skörda frukt när kontrollpunktshämmarnas intåg i kliniken ger oss möjlighet att etablera effekten av cancervacciner.

Conflict of interest: EE, JB och SM är anställda av Ultimovacs ASA och Ultimovacs AB och äger aktier i Ultimovacs ASA.

*epitop=den del av ett antigen som en antikropp eller en T-cellsreceptor känner igen

**HLA=human leukocytantigen som också benämns MHC som en mer generell terminologi

1. Ott PA, Hu-Lieskovan S, Chmielowski B, Govindan R, Naing A, Bhardwaj N, et al. A Phase Ib Trial of Personalized Neoantigen Therapy Plus Anti-PD-1 in Patients with Advanced Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, or Bladder Cancer. Cell (2020) 183(2):347-62 e24. Epub 2020/10/17. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.053. PubMed PMID: 33064988.

2. Sahin U, Oehm P, Derhovanessian E, Jabulowsky RA, Vormehr M, Gold M, et al. An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma. Nature (2020) 585(7823):107-12. Epub 2020/07/31. doi: 10.1038/s41586-020-2537-9. PubMed PMID: 32728218.

3. Kjeldsen J, Lorentzen C, Martinenaite E, Ellebaek E, Donia M, Holmstroem R, et al. (2021). doi: 10.21203/rs.3.rs-257411/v1.

4. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med (2019) 381(16):1535-46. Epub 2019/09/29. doi: 10.1056/NEJMoa1910836. PubMed PMID: 31562797.

5. Aamdal E, Inderberg EM, Ellingsen EB, Rasch W, Brunsvig PF, Aamdal S, et al. Combining a Universal Telomerase Based Cancer Vaccine With Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma - Five-Year Follow Up of a Phase I/IIa Trial. Front Immunol (2021) 12:663865. Epub 2021/05/29. doi: 10.3389/fimmu.2021.663865. PubMed PMID: 34046035; PubMed Central PMCID: PMCPMC8147687.

6. Aamdal E, Jacobsen KD, Straume O, Kersten C, Herlofsen O, Karlsen J, et al. Ipilimumab in a real-world population: A prospective Phase IV trial with long-term follow-up. Int J Cancer (2021). Epub 2021/08/28. doi: 10.1002/ijc.33768. PubMed PMID: 34449877.

7. van Poelgeest MIE, Welters MJP, Vermeij R, Stynenbosch LFM, Loof NM, Berends-van der Meer DMA, et al. Vaccination against Oncoproteins of HPV16 for Noninvasive Vulvar/Vaginal Lesions: Lesion Clearance Is Related to the Strength of the T-Cell Response. Clinical Cancer Research (2016) 22(10):2342. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2594.

ESPEN ELLINGSEN, ULTIMOVACS ASA, OSLO, NORGE

JENS BJØRHEIM, ULTIMOVACS ASA, OSLO, NORGE

SARA MANGSBO, ULTIMOVACS AB, UPPSALA, SVERIGE,
INSTITUTIONEN FÖR FARMACI, UPPSALA UNIVERSITET
SARA.MANGSBO@FARMBIO.UU.SE

Du och jag
Ihop för hopp.

För den som drabbas av cancer kan det vara svårt att våga tro på en framtid. Men hoppet har fått en ny mening. Med onkologisk immunterapi har utsikten förändrats för tusentals människor som idag kan leva med cancer som en kronisk sjukdom. Med det är bara början. Tillsammans får vi kraft att förändra ännu mer.

Gå ihop för hopp på immunonkologi.se/ihopförhopp

SEP 2021 ONC-SE-2100088

Referenser: **1.** Somatuline® Autogel® injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, Produktresumé 2020-02-28. **2.** CLARINET: Caplin M., et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. New Engl J Med 2014;371(3):224–33 **3.** Adelman et al. Adv Ther (2020) 37:1608–1619. (Deltagande sjuksköterskor hade över 2 års erfarenhet av att injicera Somatuline® Autogel® eller Octreotide LAR för behandling av akromegali och/eller NET. I studien föredrog 97,8 % Somatuline® Autogel® sprutan före den befintliga octreotide LAR-sprutan – över alla 9 undersökta egenskaper. De främsta skälen var att sprutan inte kloggar igen och snabb administrering (=tid från förberedelse till injektion). **4.** Från produktresumé: Somatuline® Autogel® skall injiceras av sjukvårdspersonal i den övre yttre kvadranten av skinkan (djupsubkutan injektion) eller i det övre yttre låret. Till patienter som får en konstant dos av Somatuline® Autogel® kan produkten efter lämplig träning, ges antingen av patienten själv eller av en tränad person. Vid självinjektion ska injektionen ges i det övre yttre låret. Det är upp till sjukvårdspersonalen att bestämma om patienten själv eller en tränad person ska administrera produkten.

Somatuline® autogel®
lanreotide

Vi hoppas att det här ska övertyga de sista 2,2 procenten.

En studie visar att 97,8 % av sjuksköterskor föredrar vår spruta framför sprutan som används vid annan långverkande somatostatinanalog.[3]

Kanske beror det på att injektionen är okomplicerad? Med **Somatuline® Autogel®,** som har indikation för behandling av olika neuroendokrina tumörer, kan patienten ges möjlighet att självmedicinera eftersom injektionen ges subkutant.[1,4]

Men de sista **2,2 procenten** kanske har missat att **Somatuline® Autogel®,** dessutom har en bevisad effektivitet[2]. CLARINET är en internationell dubbelblindad randomiserad studie med 204 patienter som är publicerad i New England Journal of Medicine. Studien visar förlängd progressionsfri överlevnad hos patienter med NET oavsett tumörens ursprung (tunntarm eller bukspottskörtel), tumörgrad (G1-G2) och storlek, vid behandling med Somatuline® Autogel® 120 g jmf med placebo[2], inget annat preparats.[1,2]

Det vill vi både vara tydliga med och är stolta över.

Somatuline® Autogel® *(lanreotid)* injektionsvätska, lösning i förfylld spruta med automatiskt nålskydd 60 mg, 90 mg och 120 mg. Somatuline Autogel är en tillväxthormonhämmare indicerat för långtidsbehandling av patienter med akromegali då cirkulerande nivåer av tillväxthormon (GH) och/eller insulinliknande tillväxtfaktor-I (IGF-I) förblir onormala efter kirurgiskt ingrepp och/eller strålbehandling eller hos patienter för vilka kirurgi och/eller strålbehandling inte är något alternativ. Symtomlindring i samband med neuroendokrina tumörer och behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET), av grad 1 och vissa tumörer av grad 2 (Ki67-värde upp till 10 %), med ursprungslokalisering i midgut, pankreas eller av okänt ursprung, undantaget primärtumör i hindgut, hos vuxna patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom. Lanreotid kan leda till minskad hjärtfrekvens utan att nödvändigtvis nå tröskeln för bradykardi hos patienter utan underliggande hjärtproblem. Försiktighet ska därför iakttas vid start av lanreotidbehandling av patienter med bradykardi. Det har förekommit rapporter om gallsten som resulterar i komplikationer, inklusive kolecystit, kolangit och pankreatit, Om komplikationer av kolelitiasis misstänks, avbryt behandling med lanreotid och behandla på lämpligt sätt. Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. (Rx; (F); SPC februari 2020). För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se.

IPSEN
Innovation for patient care

SOM-SE-000211 2021 07

Rehabilitering efter cancer i lilla bäckenet

Medvetenheten behöver öka om de problem som kan uppstå – och hur de kan behandlas

Sedan 2016 finns en nationell arbetsgrupp för att utveckla och främja kunskapsuppbyggnad och omhändertagande av komplikationer och följdeffekter av behandling av cancer i lilla bäckenet. Här ger gruppens ordförande, **Annika Sjövall**, kolorektalkirurg på Karolinska Universitetssjukhuset och processledare kolorektalcancer på RCC Stockholm-Gotland, en uppdatering om arbetet.

Att genomgå cancerbehandling är ofta traumatiskt för patienten med risk för psykiska och fysiska effekter på kort och lång sikt. Efter cancer i lilla bäckenet, det vill säga urologisk, gynekologisk och kolorektal cancer, kan patienten tidigt eller sent få uttalade fysiska symtom i form av tarmbesvär, sexuell dysfunktion, smärtor i bäckenregionen och problem från urinvägarna. De fysiska problemen kan påverka patientens livskvalitet och funktion i det dagliga livet. Problemen är ofta ett resultat av behandlingen, vilken kan omfatta en kombination av kirurgi, cytostatika, strålbehandling och hormonell behandling. Vårdgivare har en skyldighet att informera om, fånga upp och hjälpa patienter med problem som uppstår som följd av behandling. Vårdgivarna är dock experter på behandling av cancern och inte nödvändigtvis experter på seneffekterna. Patienten å sin sida är fokuserad på att bli frisk från sin cancer och har kanske inte ork att söka hjälp för symtom som uppstått efter behandling eller ens vetskap om att något går att göra åt dem. Därför är det viktigt att varje enhet som handlägger patienter med cancer i lilla bäckenet har en plan för hur symtom och funktionsproblem efter behandlingen ska identifieras och hur de kan behandlas.

För att detta ska bli verklighet är sedan 2016 en nationell arbetsgrupp (NAG) för bäckencancerrehabilitering etablerad av Regionala Cancercentrum (RCC) i samverkan. Gruppen har i uppdrag att utveckla och främja kunskapsuppbyggnad och handläggning av symtom och följdsjukdomar efter cancer i lilla bäckenet.

VAD HAR ARBETSGRUPPEN GJORT HITTILLS?

RCC har utsett regionala representanter som ingår i den nationella arbetsgruppen och har skapat regionala arbetsgrupper för att adressera bäckencancerrehabiliteringen.

De regionala representanterna, eller en bäckencancerrehab-koordinator som utsetts som led i arbetet, samordnar befintliga resurser, identifierar utvecklingsområden och arbetar för att vården för patienter med behov av bäckencancerrehabilitering utvecklas och optimeras.

SOS

RCC i samverkan

I syfte att stödja kunskapsutvecklingen har NAG bäckencancerrehabilitering skrivit en *Vägledning för bäckencancerrehabilitering,* vilken är avsedd att vara en konkret hjälp för vårdgivare i den kliniska handläggningen av patienter som har besvär efter genomgången bäckencancer https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/backencancerrehabilitering/. Vägledningen har rönt stor uppskattning hos vårdgivare och kan med fördel användas som underlag för utbildning och diskussion om vilken organisations- och kompetensutveckling som behövs på den egna kliniken för att optimera omhändertagandet av den här patientgruppen.

BÄCKENCANCERREHAB-MOTTAGNINGAR

Flera regioner har mottagningar som handlägger patienter med symtom efter bäckencancerbehandling, varav några öppnats till följd av arbete inom NAG bäckencancerrehabilitering. En fördel med att ha en dedikerad mottagning, förutom att patienter får hjälp där, är att denna mottagning blir ett kunskapscentrum som kan bistå med kompetensutveckling regionalt och nationellt. Förutsättningarna för att ha en fysisk mottagning på en specifik geografisk plats varierar dock mot bakgrund av regionernas olika storlek och patientunderlag.

I region sydöst finns en mottagning på Universitetssjukhuset i Linköping för biverkningar efter strålbehandling mot bäckenet. Denna har successivt utvecklats och nu tar man emot såväl kvinnor som män som behandlats för olika bäckencancerdiagnoser.

I Stockholm-Gotland finns en bäckencancerrehabmottagning på Centrum för Cancerrehabilitering dit alla patienter som behandlats för bäckencancer kan komma efter avslutad behandling om behov finns, oavsett hur lång tid som gått sedan behandlingen. Hittills har patienter kunnat boka tid där själva, men från och med kommande årsskifte införs remisstvång. Såväl läkare som sjuksköterskor kommer att vara behöriga att skriva remiss.

På Skånes Universitetssjukhus har man nyligen startat Bäckencancerrehab SUS, vilket är en regional remissinstans för patienter med avancerade bäckencancerrelaterade problem. Där har man också remisstvång, men alla personalkategorier som kommer i kontakt med patienterna kan skriva remiss. På Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Region Väst finns sedan många år en sjuksköterskeledd mottagning där man bedriver verksamhet både med kliniskt och forskningsmässigt fokus gällande seneffekter efter bäckencancer. Man har där också utvecklat webbplatsen www.eftercancern.se, där patienter själva kan gå in för att få information och råd. Denna webbplats uppmuntrar vi patienter att besöka oavsett i vilken region de bor, eftersom den kan ge god hjälp. Den nationella överblicken gör att vissa insatser inom bäckencancerrehabilitering kan göras tillgängliga för patienter och vårdgivare även i andra regioner, utan att hjulet måste uppfinnas en gång till.

VAGINALSTAVAR – HJÄLPMEDEL

Arbetsgruppen anser att kvinnor som ska genomgå strålbehandling mot bäckenregionen bör få en vaginalstav för att motverka sammanväxningar i vagina samt själva kunna återta kontrollen över sitt underliv efter genomgången behandling. Förutsättningarna för att ge patienterna vaginalstavar varierar. I vissa regioner finns vaginalstavar upphandlade och kan beställas av vårdgivare i deras beställningsportal. Vissa regioner ger patienterna en plaststav tillverkad av en mekanisk verkstad, andra delar ut vaginalstavar lokalt inköpta av företag och vissa regioner hänvisar patienterna till att själva köpa en vaginalstav. Dessa olika varianter torde kunna påverka följsamheten i att skaffa och använda vaginalstavarna. Arbetsgruppen anser att vaginalstavar av god kvalitet bör kunna förskrivas som hjälpmedel till kvinnor som ska genomgå strålbehandling mot bäckenet för att minska risken för fibrosutveckling, men arbetet med detta går trögt.

MULTIDISCIPLINÄRA TEAMKONFERENSER

Multidisciplinära teamkonferenser för bäckencancerrehabilitering har införts i alla regioner. På vissa ställen är de lokala, på andra regionala. Konferensernas upplägg och kompetenserna som deltar varierar något mellan regionerna, vilket avspeglar olika behov och möjligheter. Konferenserna innebär en möjlighet för vårdgivare att få hjälp med patienters komplexa problem, där olika kompetenser bidrar med en viktig pusselbit och ökar kunskapen i gruppen.

UTBILDNINGSINSATSER PÅ FLERA NIVÅER

Nationella konferenser har genomförts med fokus på olika aspekter av bäckencancerrehabilitering, för kunskapshöjning och nätverksskapande. Successivt har ämnesområdet kommit allt högre upp på agendan hos vårdgivare som handlägger bäckencancer.

Många regioner har återkommande workshops där vårdgivarrepresentanter från de olika bäckencancerdiagnoserna deltar. Detta i syfte att probleminventera, utbilda varandra och stärka nätverken kring hantering av seneffekter av bäckencancerbehandling.

Under covid-pandemin har möjligheterna till fysiska stora möten begränsats kraftigt, men möjligheterna till och vanan vid digitala möten och utbildningar har utvecklats. Den 15 oktober genomfördes ett digitalt heldagsmöte om gastrointestinala problem efter bäckencancer. Istället för att som planerat vara ett nationellt möte med begränsat deltagarantal blev det ett stort virtuellt möte med deltagare från flera länder och intressant kunskapsutbyte. Föreläsningarna från det mötet kommer att bli tillgängliga via RCCs webbplats och kan då användas för kompetensutveckling lokalt. Den 2 december arrangerar RCC Syd ett nationellt webbinarium om sexuell hälsa efter bäckencancer. RCC Syd har också spelat in filmer för att hjälpa vårdgivare att tala med patienterna om sexuell hälsa **https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/cancerrehabilitering/funktionella-besvar-efter-cancer-i-backenet/sexuell-rehabilitering/**.

NATIONELLA ARBETSGRUPPEN FÖR BÄCKENCANCERREHABILITERING

Gruppen består av regionala projektledare där var och en har i uppdrag att regionalt utveckla och främja kunskapsuppbyggnad och omhändertagande av komplikationer, kvarstående besvär efter avslutad behandling och sena effekter efter cancer i lilla bäckenet.

Annika Sjövall, ordförande
Åsa Sandström, RCC Norr
Ruth Sanchez-Hermansson, RCC Mellansverige
Lillemor Nygren, RCC Stockholm Gotland
Ulrika Odelram-Wiréen, RCC Sydöst
Linda Åkeflo, RCC Väst
Marie-Louise Lydrup, RCC Syd

Sahlgrenska Universitetssjukhuset har spelat in flera filmer om cancerrehabilitering, bland annat om tarmproblem efter strålning, kostråd och råd kring och sexuell hälsa. Dessa filmer ligger på **https://www.1177.se/Vastra-Gotaland/sjukdomar--besvar/cancer/att-leva-med-cancer/rehabilitering-under-och-efter-cancer/filmer-om-cancerrehab/**. Undertecknad försöker råda bot på att filmerna bara är åtkomliga från Västra Götalands 1177-sida, men hittills utan framgång, så tills vidare får patienterna hänvisas till Västra Götalands 1177 för att hitta filmerna. Återigen vill vi utnyttja att vi är en nationell arbetsgrupp och att prima hjul som är uppfunna i en region med fördel skulle kunna rulla i hela riket.

OCH NU DÅ?

Medvetenheten om vilka problem som kan uppstå för patienten efter behandling av bäckencancer och hur dessa kan behandlas har ökat, men behöver utvecklas mer. Arbetsgruppen för bäckencancerrehabilitering kommer fortsätta att skapa och dela utbildningstillfällen och uppmuntrar alla att använda det som redan finns tillgängligt. Om ni har önskemål eller förslag är ni mycket välkomna att kontakta mig om saken.

ANNIKA SJÖVALL, KOLOREKTALKIRURG PÅ KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
ANNIKA.SJOVALL@REGIONSTOCKHOLM.SE

Ingår i läkemedelsförmånen

IF SHE RESPONDS TO CHEMOTHERAPY*

YOU CAN RESPOND WITH ZEJULA[1]

gsk

"Bilden visar en fiktiv patient"

1 DAILY DOSE

Zejula niraparib capsules 100 mg

ZEJULA IS NOW APPROVED IN FIRST-LINE MAINTENANCE[1]

*Introducing the only once-daily oral PARP inhibitor monotherapy approved for first-line platinum responders with advanced ovarian cancer, regardless of biomarker status.[1]

Zejula är indicerat som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad, höggradig (FIGO stadium III och IV) epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika. Zejula är indicerat som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig, recidiverande höggradig serös epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinum baserad cytostatika.

Overall population: median PFS of 13.8 months for ZEJULA vs 8.2 months for placebo (HR: 0.62 [95% CI: 0.50–0.76], *P*<0.0001).
HRd population: median PFS of 21.9 months for ZEJULA vs 10.4 months for placebo (HR: 0.43 [95% CI: 0.31–0.59], *P*<0.0001).
PRIMA was a randomised, double-blind, placebo-controlled Phase III trial examining the efficacy and safety of ZEJULA in patients who responded to first-line platinum-based chemotherapy.[1]

Abbreviations
CI, confidence interval; **FIGO**, International Federation of Gynecology and Obstetrics; **HR**, hazard ratio; **HRd**, homologous recombination deficient; **PARP**, poly(ADP-ribose) polymerase; **PFS**, progression-free survival.

References
1. ZEJULA (niraparib). Produktresumé juli 2021, fass.se.

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies.
©2021 GSK group of companies or its licensor.
PM-SE-NRP-JRNA-210002, 20210914

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

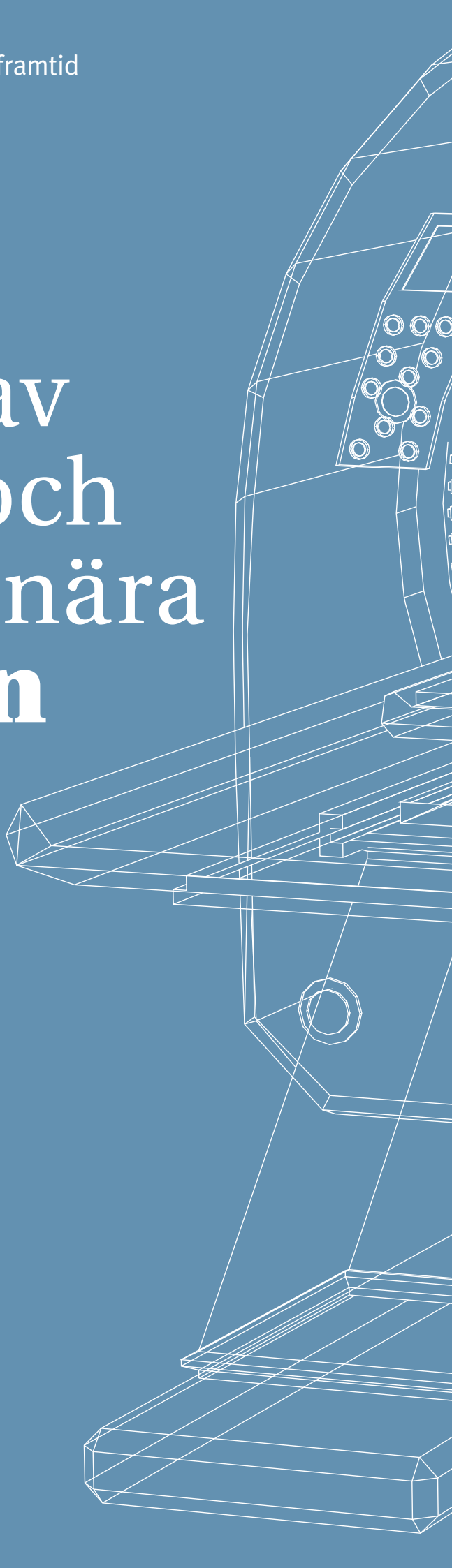
Zejula (niraparib), 100 mg hårda kapslar, Rx, F (enbart enligt godkänd indikation). ATC-kod: L01XK02 Övriga antineoplastiska medel
Indikationer: Monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad, höggradig (FIGO stadium III och IV) epitelial ovarial-, tubar eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika. Monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig, recidiverande höggradig serös epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinumbaserad cytostatika.
Dosering: Första linjens underhållsbehandling av ovarialcancer: Rekommenderad startdos av Zejula är 200 mg (två 100 mg kapslar), en gång dagligen. För patienter som väger ≥ 77 kg och har ett trombocytantal vid baseline på ≥ 150 000/µl är dock rekommenderad startdos av Zejula 300 mg (tre 100 mg kapslar), en gång dagligen. Underhållsbehandling av recidiverad ovarialcancer: Dosen är tre 100 mg hårda kapslar en gång dagligen, vilket motsvarar en total daglig dos på 300 mg. För patienter som väger under 58 kg kan man överväga en startdos på 200 mg.
Varningar och försiktighet: Behandling med Zejula ska sättas in och övervakas av en läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel. Hematologiska biverkningar (trombocytopeni, anemi, neutropeni). Analys av fullständigt blodstatus varje vecka under den första månaden, följt av månatliga kontroller under de nästföljande månaderna av behandlingen och regelbundet därefter rekommenderas. Zejula ska sättas ut permanent om patienten utvecklar allvarlig ihållande hematologisk toxicitet inklusive pancytopeni, som inte upphör under 28 dagars behandlingsuppehåll. Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi, inklusive fall med dödlig utgång, posteriort, reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) samt hypertoni inklusive hypertensiv kris har rapporterats. Blodtrycket ska kontrolleras minst en gång i veckan under två månader, sedan en gång i månaden under det första året och därefter regelbundet under behandlingen. Zejula ska inte användas under graviditet och fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen och under 1 månad efter den sista dosen. Amning är kontraindicerat under behandling och under 1 månad efter den sista dosen. Patienter som tar Zejula kan uppleva asteni, fatigue och yrsel eller koncentrationssvårigheter. Patienter som får sådana symtom ska iaktta försiktighet när de framför fordon eller använder maskiner.

För fullständig förskrivarinformation och pris, se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén 2021-07-23. GSK AB, Box 516, 169 29 Solna, telefon: 08-638 93 00.

Om du vill rapportera en biverkning på något av våra läkemedel eller vacciner så kan du kontakta oss på följande sätt: Webformulär: se.gsk.com/biverkning. Telefon: 08-638 93 00 (be om att bli kopplad till Biverkningsenheten).

GSK, Box 516, 169 29 Solna. 08-638 93 00, se.gsk.com

Stort behov av **forskning** och multidisciplinära **samarbeten**

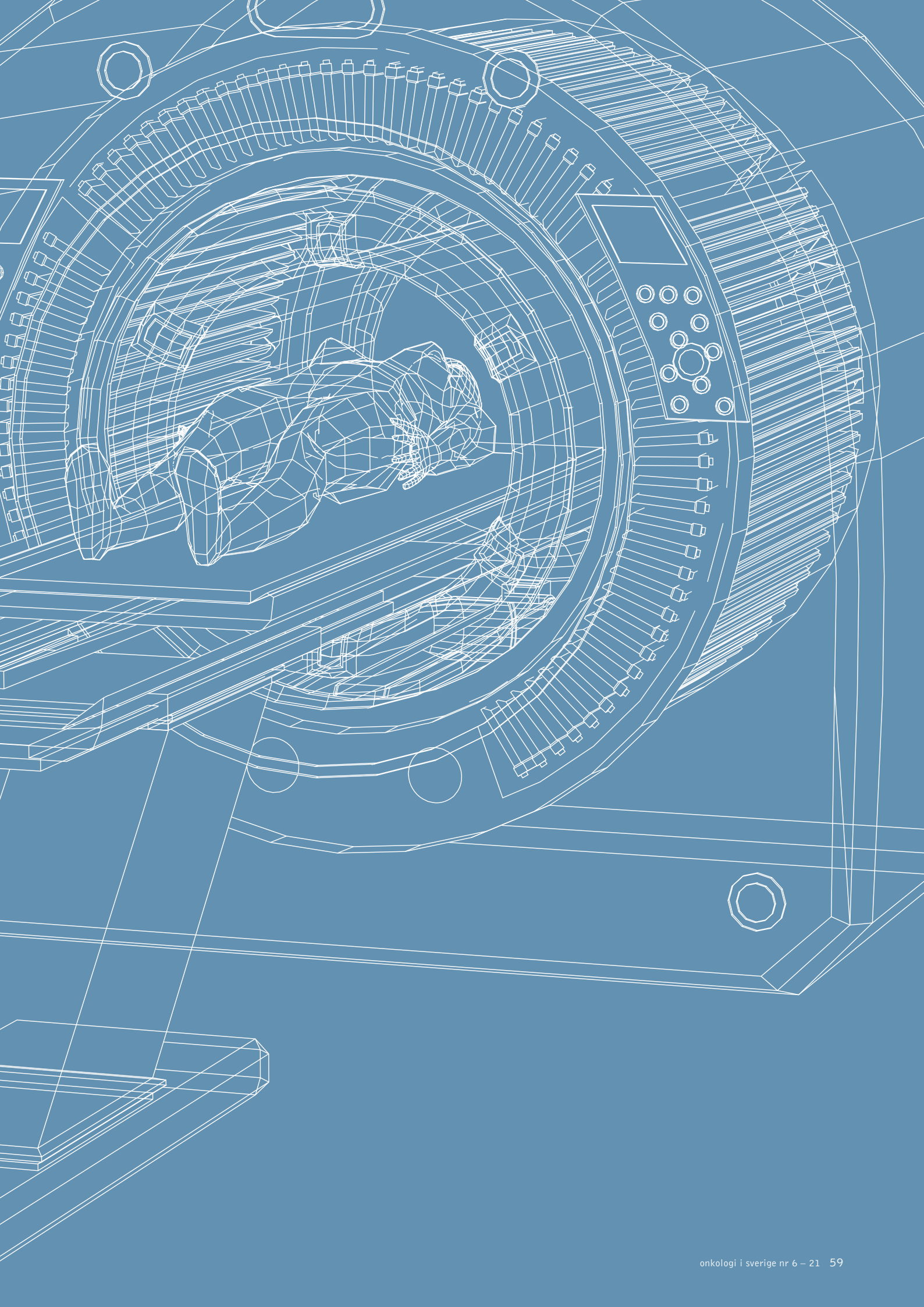


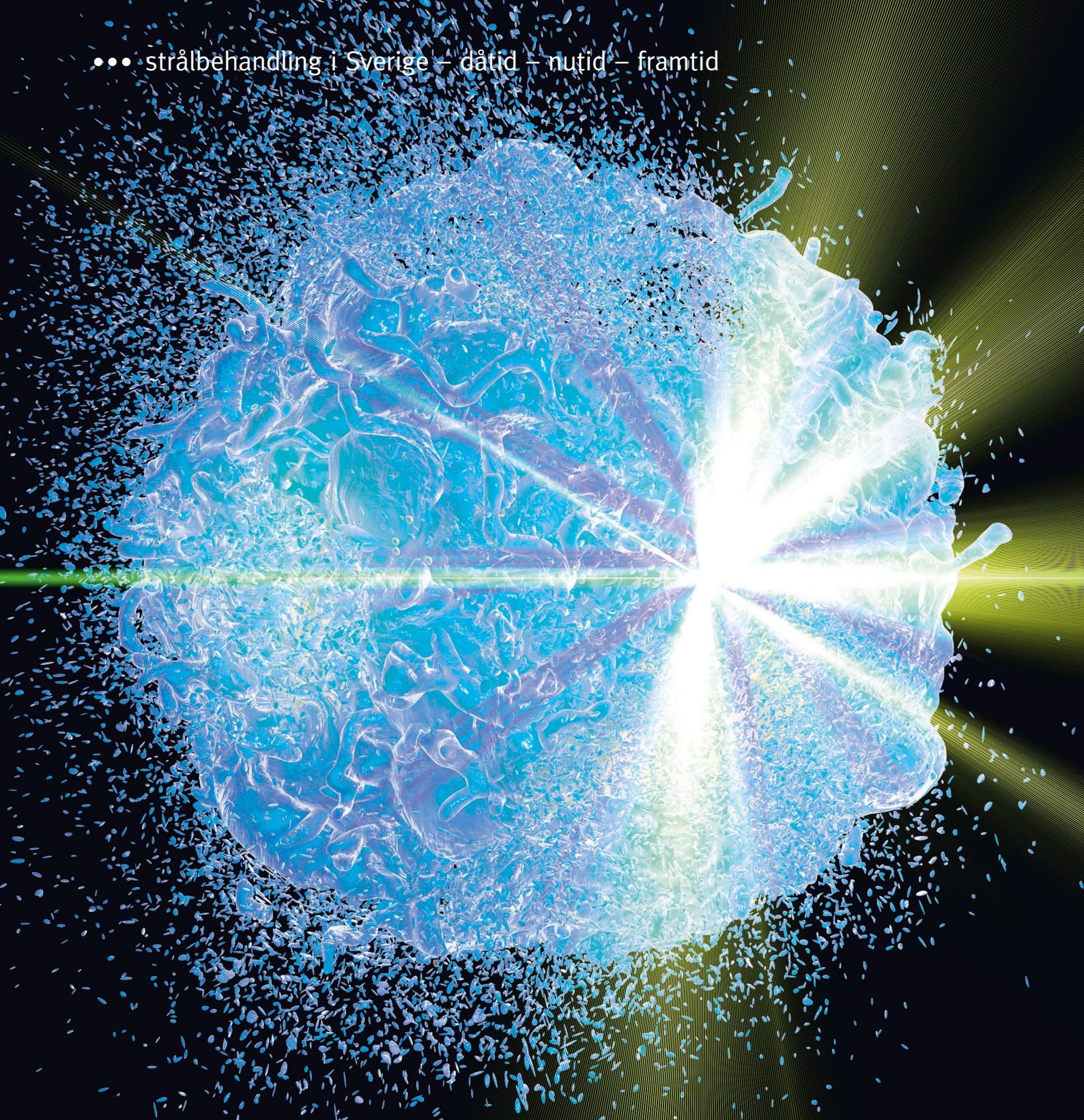
Svensk strålbehandling behöver stärkas.

Mot denna bakgrund beslutade landets verksamhetschefer inom onkologi att tillsätta en expertgrupp med uppdrag att ta fram ett underlag med förslag på hur utvecklingen kan vändas – som förutom konkreta förslag också kan utgöra underlag för en samlad nationell strategi för utveckling av svensk strålbehandling.

Rapporten publicerades i januari 2020. Utifrån vad som framkommit där – och genom egen research – har Onkologi i Sverige beskrivit ett område där Sverige historiskt sett gått från att vara en supermakt till att nu ligga långt efter motsvarande länder. Bara i Danmark finns 15 professorer i ämnet. I Sverige har vi fyra, och det är mycket svårt att tillsätta nya.

I detta omfattande tema om strålbehandling i Sverige har vi tittat bakåt – via de banbrytande pionjärerna inom det så kallade CART-projektet på 1980-talet – till nutida experter som identifierar en rad områden som behöver förbättras och stärkas. Det handlar bland annat om utvecklingen av det multidisciplinära samarbetet som halkat efter de tekniska framstegen, och om bristen av starka forskningsmiljöer i Sverige, liksom avsaknaden av tillräckligt många namnkunniga förespråkare för strålforskning.





CART – Computer Aided RadioTherapy

– ett historiskt nordiskt trippelhelixprojekt som bidragit till modern strålbehandling

Diagnostik, dosplanering och strålbehandling av maligna tumörer sker idag med hjälp av avancerad datateknik, ett resultat av kontinuerlig utveckling under ett halvt sekel. Här beskrivs bakgrunden till det så kallade CART-projektet och det utvecklingsarbete som skedde inom projektet under 1980-talet. Tillsammans med en rad företag, som byggt vidare på den integrerade informationsstruktur och de tekniska lösningar som växte fram i projektet, har CART bidragit till utvecklingen av dagens moderna strålbehandling. Under CART-projektet förändrades planeringen av strålbehandling från 2D till 3D. Nu, 35 år senare, går utvecklingen från 3D till 4D, skriver **Hans Dahlin, Bengt Glimelius, Inger-Lena Lamm** och **Torgil Möller**.

Övergången till högenergibestrålning med koboltapparaten på 1960-talet och linjäracceleratorn på 1970-talet gav ökade möjligheter att bestråla även djupliggande tumörer med adekvat dos, vilket i sin tur ställde krav på individuell planering och genomförande av behandlingen. Tumörens lokalisation och utbredning måste noggrant kartläggas och resultera i ett korrekt anatomiskt tvärsnitt genom tumörområdet som underlag till dosplaneringen. Denna anatomiska skiss togs fram manuellt av behandlingsläkaren med hjälp av konturritare och två ortogonala röntgenbilder. I regel nöjde man sig med ett snitt, som fick representera hela behandlingsvolymen. Dosplaneringen skedde till en början manuellt, men 1971 kunde lokalt utvecklade datorbaserade dosplaneringssystem tas i bruk i Lund och Uppsala. Hela proceduren var begränsad till två dimensioner, vilket kunde innebära att delar av tumörvolymen missades.

Under slutet av 1970-talet fick man tillgång till tvärsnittsbilder tagna med datortomografi. Därmed erhölls ett betydligt noggrannare planeringsunderlag, men möjligheten att utnyttja tekniken fullt ut för volymbestämning och dosplanering var begränsad då såväl mjuk- som hårdvara för tredimensionell bildhantering saknades.

På initiativ av Hans Dahlin, Uppsala, med flera samlades i början av 1980-talet nordiska strålbehandlingsintressenter för att samarbeta kring forskning och utveckling inom strålbehandlingen. Man identifierade tre områden för vidare utvecklingsarbete:

- Verktyg för att definiera tumörens läge och utbredning i 3D
- Modeller för dosberäkning i 3D
- Integrerat informationsflöde under patientens väg genom utrednings- och behandlingsprocessen

Detta blev upptakten till projekt CART, Computer Aided RadioTherapy, ett samarbetsprojekt mellan klinik, forskning

och industri (det vill säga ett trippelhelixprojekt), med deltagare från samtliga nordiska länder.

Denna artikel vill ge bakgrunden till CART-projektet och beskriva det utvecklingsarbete som skedde inom projektet under 1980-talet. Tillsammans med en rad företag, som byggt vidare på den integrerade informationsstruktur och de tekniska lösningar som växte fram i projektet, har CART bidragit till utvecklingen av dagens moderna strålbehandling.

OMFATTANDE KOMPETENSUTVECKLING

Siemens i Erlangen, Tyskland, hade under 1960- och 1970-talen en stark internationell marknadsposition inom röntgendiagnostik och strålbehandling, men satsade stort även på utveckling av datorer för tillämpningar inom medicinområdet. Chefen för Siemens hörde talas om MSS (Multisatellitsystemet, ett datanätverk där små laboratorieterminaler och stora datorer kunde länkas samman över det fasta telefonnätet) som utvecklats vid Uppsala universitets datacentral (UDAC) av dess chef Werner Schneider, vilket 1969 ledde till ett tvåårigt samarbetsavtal mellan UDAC, Akademiska sjukhuset och Elema Schönander AB (senare namnändrat till Siemens Elema AB). Utvecklingen fokuserades kring datoriserade laboratoriesystem inom klinisk fysiologi (EKG och hjärtkateterisering), klinisk neurofysiologi (EEG), röntgendiagnostik (bildlagring och presentation) och radioterapi (dosplanering för allmän och gynekologisk strålbehandling). Den datorrelaterade delen av utvecklingen skedde vid en större dator (Siemens 305), som installerades i direkt anslutning till strålbehandlingsavdelningen. Ett lokalt nätverk för datainsamling byggdes upp i linje med MSS-konceptet.

Utvecklingsarbetet inom strålbehandling fokuserades på dosplanering för extern och intrakavitär strålbehandling och leddes av Hans Dahlin, sjukhusfysiker vid strålbehandlingskliniken på Akademiska sjukhuset. Ett samarbete initierades med universitet i Europa och USA. Den första patienten som behandlades vid strålbehandlingskliniken i Uppsala med en datordosplan som underlag var i maj 1972, vilket blev startskottet på ett djupare samarbete med Siemens. Ett långsiktigt samarbetsavtal mellan Siemens i Erlangen och UDAC undertecknades 1974 vilket ledde till uppbyggnaden av en forsknings- och utvecklingsgrupp inom UDAC med säte på Akademiska sjukhuset. Hans Dahlin lämnade sin position som sjukhusfysiker och blev ansvarig för den nya gruppen, vars mål var att utveckla ett kliniskt kommersiellt system för tumördiagnostik, dosplanering och behandlingskontroll i samarbete med projektansvariga vid Siemens. Utvecklingssamarbetet som hade namnet SIDOS-U (Siemens Dose Planning System, version Uppsala) pågick under tio år och resulterade i en stor kompetensutveckling inom UDAC och Akademiska sjukhuset samtidigt som Siemens sålde mer än 400 SIDOS-U-system världen över.

NORDFORSK-PROJEKTET DATORDOS

Framgångarna med samarbetet med Siemens, och att SIDOS-U blev det dominerande kliniska systemet för planering av strålbehandling i Sverige under 1970-talet, uppmärksammades av Nordforsk som i samverkan med Styrelsen för teknisk utveckling (STU), Kungl. Ingenjörsvetenskapsakademin (IVA) och Utvecklingscentret för teknologi och innovationer i Finland (TEKES) sökte områden för pilotstudier som kunde leda till nordiska FoU-samarbeten. Ansvarig för Data Handling and Processing vid Nordforsk, Jan Törnqvist, kontaktade Hans Dahlin i slutet av 1970-talet för att utreda förutsättningarna för ett nordiskt utvecklingsprogram med fokus på nästa generations informationssystem för datanätverk inom tumördiagnostik, dosplanering och strålbehandling.

Vid den Nordiska Radiologi-konferensen i Åbo 1981 inbjöds Hans Dahlin, på initiativ av Rune Walstam och Jerzy Einhorn vid Radiumhemmet, Stockholm, att beskriva datorteknikens möjligheter till bättre tumörlokalisation, dosplanering och kvalitetskontroll av framtidens strålbehandling. Detta var ett svar på den negativa våg som växt fram under slutet av 1970-talet kring riskerna med radioaktiv strålning efter olyckan vid kärnkraftverket Three Mile Island, USA, samtidigt som nya cytostatika, som cisplatin, började användas med stor framgång inom den svenska cancervården.

Det positiva mottagandet av föredraget i Åbo medförde att Jan Törnqvist och Hans Dahlin kontaktade ett antal stråldoktorer och fysiker i Danmark, Norge, Sverige och Finland. Detta ledde till ett informationsmöte på strålbehandlingskliniken i Malmö 1981 med klinikchef Torsten Landberg som värd. En nordisk arbetsgrupp bildades, som med bidrag från Nordforsk på 60 000 SEK utarbetade en kravspecifikation för ett datorbaserat dosplaneringssystem (projekt DATORDOS). ”User requirements on CT-based computed dose planning systems in radiation therapy”, publicerades 1983 i Acta Radiologica Oncology. Denna framåtsyftande publikation var ett första viktigt resultat kopplat till CART-projektet.

STÖD TILL VIKTIG FÖRSTUDIE

De positiva erfarenheterna av DATORDOS medförde att Nordisk Industrifond avsatte 400 000 SEK till en förstudie till ett projekt kring datorers möjligheter till en säkrare och bättre strålbehandling av tumörsjukdomar. Deltagande från sjukhus, universitet och företag i samtliga nordiska länder var en förutsättning.

Forskningsgruppen vid UDAC ledde projektet. Ett 25-tal forskare, läkare, fysiker och företagsrepresentanter från de nordiska länderna organiserade sig i olika arbetsgrupper under ledning av en projektstyrelse, där Hans Dahlin utsågs till projektledare.

Resultatet av förstudiearbetet presenterades för Nordforsk i mars 1984 som en 70-sidig rapport under namnet CART. CART hade som övergripande mål dels att definiera ett logiskt informationsflöde för ett datorstött strålbehandlingssystem där stegen i strålbehandlingsprocessen beskrevs funktionellt tillsammans med krav på in/utdata, dels att främja produktutveckling i enlighet med detta och att bidra till informationsutbyte.

Den numera klassiska övergripande bilden över strålbehandlingens olika steg (Bild 1), tillsammans med den kom-

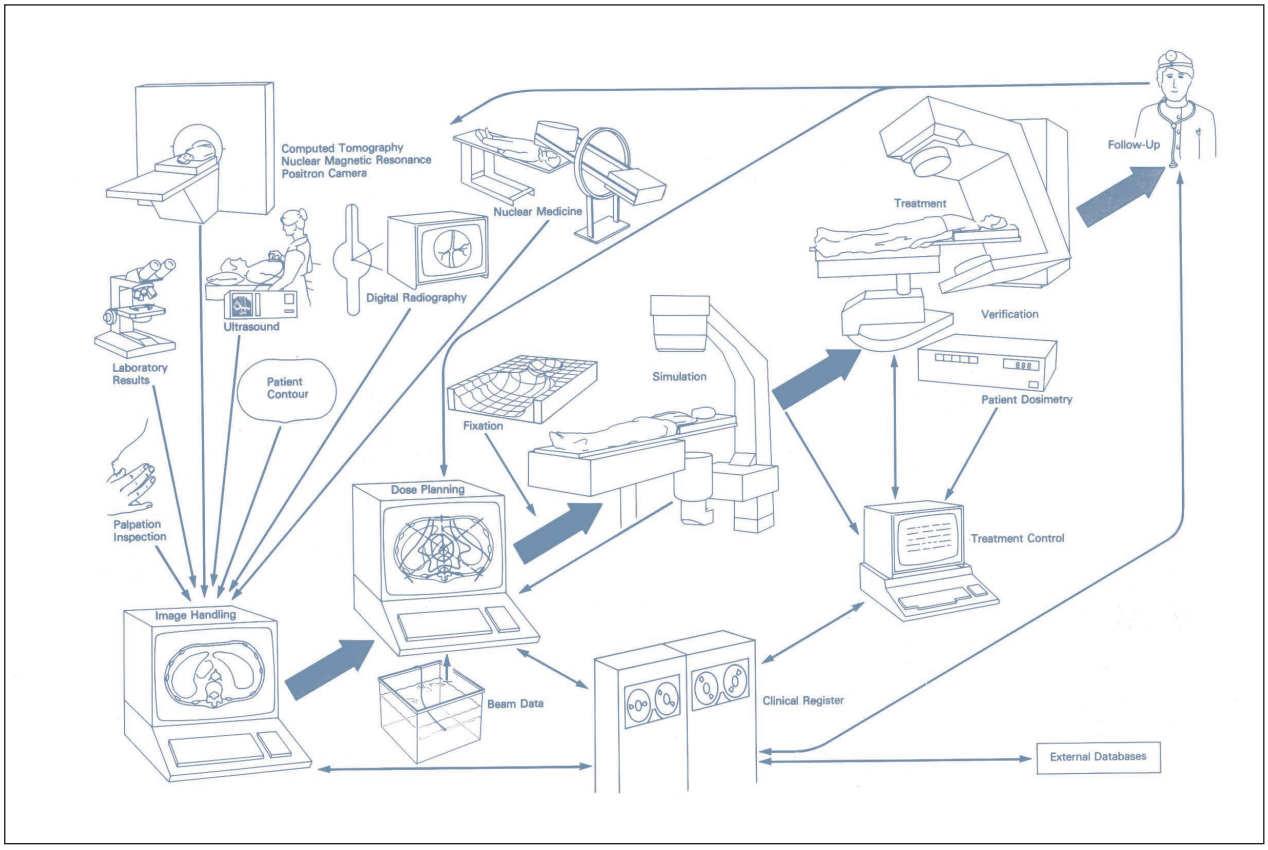


Bild 1. Denna numera klassiska bild förtydligar strålbehandlingsprocessens olika steg som proceduren såg ut på 1980-talet och så den i princip ser ut även idag.

- Medicinsk planering av strålbehandlingen: Baserat på all tillgänglig information, tas beslut om behandlingsavsikt, dos och fraktionering. Tumör och behandlingsområde definieras, och viktiga anatomiska strukturer som t ex strålkänsliga organ identifieras. Eventuell fixationsanordning definieras.

- Dosplanering: Val av bestrålningsteknik och antal strålfält, och för varje enskilt fält bestäms ingångspunkt, strålriktning och övriga fältparametrar. Strålfältsdata för olika fält uppmättes i vattenfantom. Den framräknade dosfördelningen optimeras och den färdiga dosplanen presenteras.

- Simulering: På simulatorn (en typ av diagnostikröntgenapparat med samma rörelsemöjligheter som terapiapparaten) ställs fält och strålriktningar enligt dosplanen in. Strålfältens läge i förhållande till anatomiska strukturer kontrolleras i genomlysning och det korrekta läget dokumenteras med bilder och markeringar på huden, likaså apparatinställningarna.

- Behandling: Patientens exakta position på behandlingsapparatens brits kontrolleras med t ex lasermarkering. Varje strålfält ställs in enligt dokumenterade apparatinställningar och behandling ges. Kontroll av given dos och strålfältets läge utförs regelbundet.

- Dokumentation: Under pågående och efter avslutad behandling registreras (automatiskt och/eller manuellt) och lagras relevanta uppgifter angående den givna behandlingen i en särskild databas för statistik och analys av behandlingsresultat.

pletterande bilden över CART Data Communication Flow (Bild 2), var betydelsefulla sammanfattningar som gjordes under förstudien till CART-projektet.

Projektet presenterades för Nordisk Industrifond (NIF) under hösten 1984 som ett tvåårigt utvecklingsprojekt i samverkan mellan universitet, strålbehandlingskliniker och industri i Norden. Den totala budgeten uppgick till 26 MSEK, där 7 MSEK var bidrag från NIF och resterande 19 MSEK kom från deltagande nordisk industri i form av teknisk utrustning. Arbetskostnader för inblandad sjukvårdspersonal, forskare vid nordiska universitet och industripersonal täcktes av sjukhusen, universiteten och företagen anslutna till projektet och ingick inte i budgetplanen. Projektplanen godkändes av NIF:s styrelse och projektet startade 1985.

CART – PROJEKTORGANISATION OCH STRUKTUR

Projektarbetet bedrevs vid fem så kallade Demonstrators (utvecklingscentra) i Norden, var och en med ett specifikt tema och där nordiska företag kunde delta och bidra till utvecklingen under så kallade ”non-competitional” förhållanden.

Arbetet vid demonstrationsanläggningarna understöddes av tre kompetensgrupper: Bild (under ledning av Inger-Lena Lamm, Lund), Dos (under ledning av Simo Hyödynmaa, Tampere) och Check-and-Confirm (under ledning av Mats Nilsson, Malmö) samt en övergripande arbetsgrupp avse-

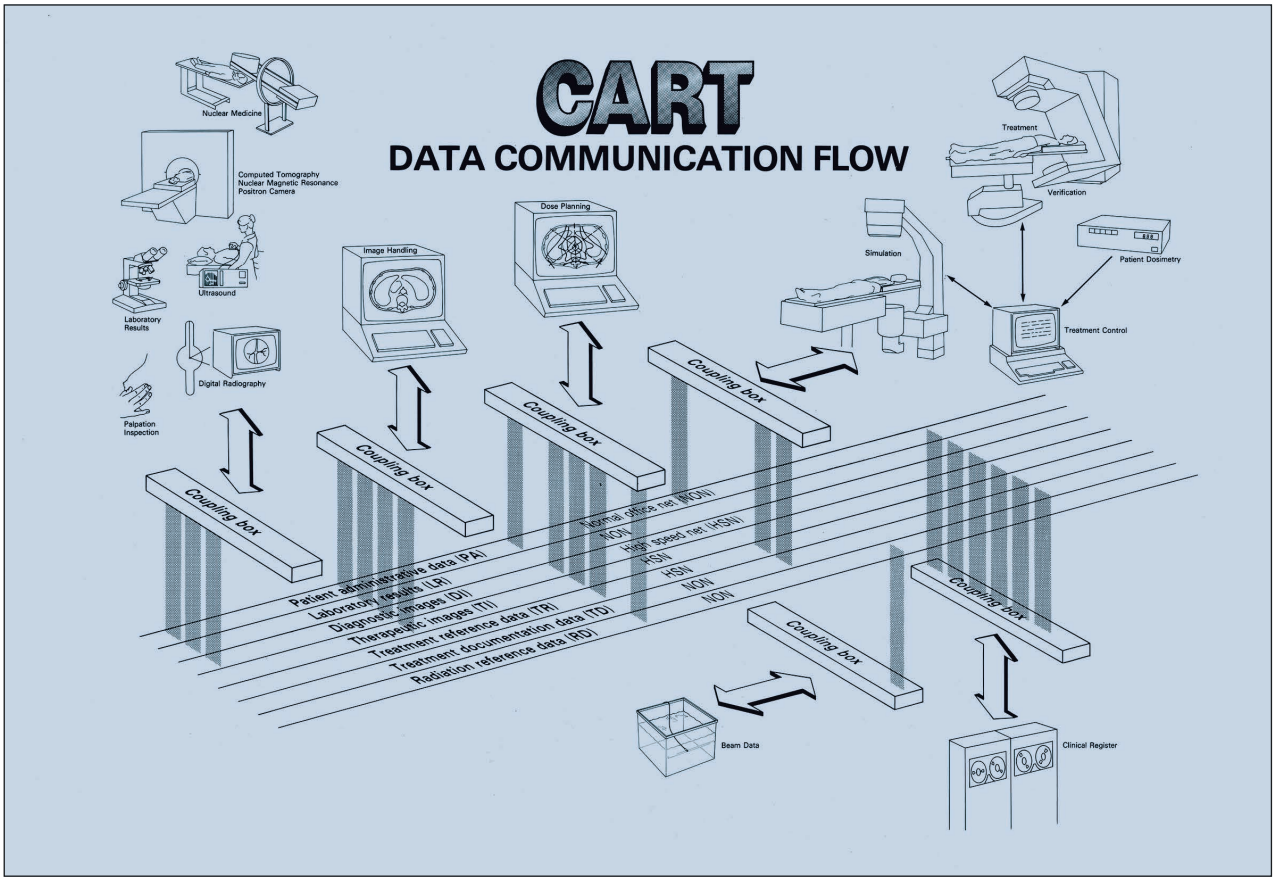


Bild 2. För att möjliggöra en övergripande datatillgänglighet i varje fas av patientens behandlingsprocess, skilde man på stora och små datamängder, vilket fick en avgörande betydelse för utveckling av lokala datorintegrerade nätverk och arbetsstationer.

ende nomenklatur och kommunikationsformat, ”CART Standard” (under ledning av Torgil Möller, Lund).

Projektet leddes av en programstyrelse och en exekutiv kommitté med representanter från Nordforsk/Nordisk Industrifond, universitet och sjukhus. Totalt ingick åtta universitet, tio sjukhus och 14 företag i projektet.

CART STANDARD SKAPADES

Genomförandet av extern strålbehandling innefattar många steg eller delmoment (se Bild 1). Vid varje steg genereras ny information, som ska dokumenteras och sparas i ett dedicerat register men även göras tillgänglig i samtliga steg allt eftersom patienten slussas genom processen. Denna information, vare sig den är muntligt eller skriftligt förmedlad mellan personer eller digitalt överförd mellan olika enheter anslutna till avdelningens lokala eller sjukvårdens gemensamma nätverk, måste vara entydig, konsistent och korrekt. Alla termer och begrepp måste vara standardiserade och väldefinierade till både innehåll och format.

Att sammanställa en heltäckande termkatalog blev därför en central uppgift i CART-projektet och funktionen CART Standard skapades. I samarbete med alla utvecklingscentra och deltagande industri identifierades cirka 400 parametrar, som samlades i en termkatalog, där varje term beskrevs med definition, enhet, källa och föreslaget dataformat. Denna katalog digitaliserades vid UDAC och företaget Mimer AB gjorde databasen tillgänglig för samtliga i projektet (se 3-D bildbehandling/ Uppsala nedan).

Under CART förstudie definierades sex datakategorier relaterade till datamängden:

1. Patientadministrativa data (PA), 2. Laboratorieresultat (LR), 3. Diagnostiska bilder (DI), 4. Terapeutiska bilder (TI), 5. Behandlingsdata (TR) och 6. Dokumentation (TD).

Termkatalogen innehöll parametrar från samtliga datakategorier, som definierats i Bild 2, från enkla alfanumeriska koder för diagnos, tumörtyp och stadium, definitioner av tumörvolym, strålgeometri, fältparametrar, skalor för apparatinställningar och dosangivelser till beskrivning av bildformat, koordinater för definierade volymer och transformationer mellan olika koordinatsystem enligt beskrivning i Kompetensgrupp Bild nedan. Även om de begrepp som används idag, såsom GTV (Gross Tumour Volume) och CTV (Clinical Target Volume), ännu inte beskrivits fanns konceptet för dessa redan i CART Standard.

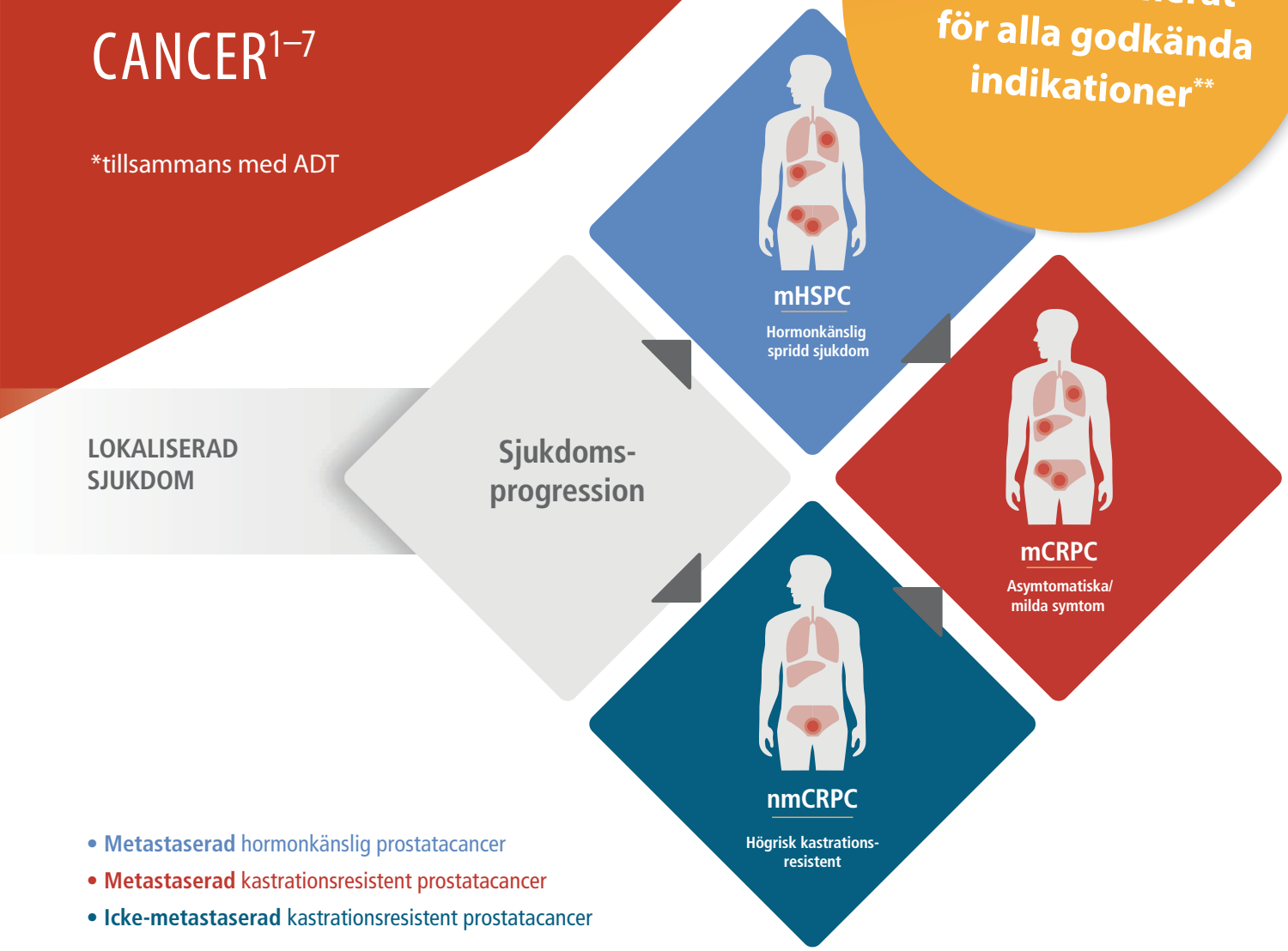
CART Standard inte bara samlade och systematiserade existerande begrepp utan utvecklade också rekommendationer på innehåll och funktion av lokal databas på strålbehandlingsavdelningen och dess interaktion med patientjournalsystem och andra medicinska register för kvalitetskontroll och utvärdering av behandlingsresultat, se Kliniskt register/Reykjavik nedan.

XTD_2021_0065_SE 11.2021

XTANDI™ (ENZALUTAMID) DEN ENDA GODKÄNDA HORMONELLA BEHANDLINGEN* VID ALL AVANCERAD PROSTATA-CANCER[1–7]

*tillsammans med ADT

XTANDI är nu subventionerat för alla godkända indikationer**



- **Metastaserad** hormonkänslig prostatacancer
- **Metastaserad** kastrationsresistent prostatacancer
- **Icke-metastaserad** kastrationsresistent prostatacancer

** TLV:s beslut 2021-11-20: Subventioneras endast för behandling av 1) icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) hos vuxna män som löper hög risk för att utveckla metastaserad sjukdom, 2) metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT), 3) metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat, 4) metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling.

Xtandi™ enzalutamid

Referenser: 1. XTANDI (enzalutamid) SPC. **2.** ZYTIGA (abirateronacetat) SPC. **3.** ERLEADA (apalutamid) SPC. **4.** NUBEQA (darolutamid) SPC. **5.** TAXOTERE (docetaxeltrihydrat) SPC. **6.** JEVTANA (kabazitaxel) SPC. **7.** XOFIGO (radium(Ra-223) diklorid) SPC.

astellas 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

Den lokala databasen kan användas för administrativa rutiner som bokningar, kallelser, schemaläggning samt produktionsstatistik av varierande slag. Basala behandlingsdata kan användas för att generera en adekvat behandlingsberättelse att införa i patientens journal och «case finding» för fördjupade studier av viss behandlingsteknik. Med tillägg av data från patientregister och matchning mot befolknings- och dödsorsaksregister kan en löpande kvalitetskontroll genomföras. Även för utvärdering av alternativa behandlingar i så kallade management-studier (till exempel kirurgi +/- postoperativ strålbehandling) inom ramen för ett vårdprogram eller kvalitetsregister kan överlevnad, absolut eller relativ, vara tillfyllest. Vill man däremot utvärdera olika behandlingstekniker med avseende på tumörläkning, lokalrecidiv och biverkningar bör detta göras inom ramen för kliniskt kontrollerade studier med regelrätt monitorering, vilket ställer stora krav på hantering av data från olika bildgenererande utrustningar.

Den parameterdatabas och det logiska kommunikationsformat som framtagits inom CART Standard och utvecklingscentra blev en förutsättning för en integrerad samverkan mellan olika utrustningar av skilda fabrikat inom en radioterapiklinik. Det koncept som diskuterades och till stor del implementerades i CART Standard har förts vidare i en rad internationella organisationer såsom ICRU, IEC, ACR-NEMA och DICOM (se Internationellt samarbete nedan).

UTVECKLINGSCENTRUM I UPPSALA

Det fölls sig naturligt att förlägga CART:s utvecklingscentra för bildbehandling till Uppsala på grund av den pågående forskning kring och kliniska användning av bildprocessorer för cellscreening, bildanalys och diagnostisk bildbehandling av CT-, MR- och PET-bilder vid Akademiska sjukhuset.

CART-projektets verksamhet vid utvecklingscentrumet i Uppsala blev därmed ett naturligt komplement till redan etablerad FoU verksamhet vid Akademiska sjukhuset, vilket fick dåvarande rektor vid Uppsala universitet, Martin H:son Holmdal, att stödja CART genom att frigöra universitetslokaler i centrala Uppsala för ett nytt FoU-center med fokus på medicinsk bildanalys och bildbehandling. Verksamheten etablerades i samarbete mellan CART, IMTEC AB och Bildanalyslaboratoriet vid Uppsala universitet.

Intresset från företagen för det nya bildbehandlingscentrat i Uppsala blev mycket stort. Digital Equipment AB deltog med de senaste VAX-datorerna med all nödvändig kringutrustning som kopplades samman med IMTECs egna VAX-datorer. Företaget 3K i Stockholm installerade genom ett avtal med NASA i USA en superdator att användas för CART-projektets utveckling av 3D-bildbehandling. Detta medförde att CART fick en internationell identitet genom regelbundna och oannonserade besök från NASA för kontroll av sekretessen kring superdatorn. Helax AB bildades som en avknoppning från UDAC 1986, och kom att ingå som en industriell medlem i CART. Därmed kunde ytterligare datorresurser för avancerad bildbehandling tillföras centrat, bland annat en mycket snabb bildprocessor Koala, som utvecklades av företaget Bear Systems i England.

CART-utvecklingen i Uppsala och arbetet inom kompetensgruppen Bild fick unika förutsättningar att utveckla prototyper och tillämpningar inom medicinsk bildanalys och bildbehandling. Bland annat utvecklades bildbehandlingsstationen TMS-Index för 3D-bildhantering och tumörbestämning i realtid utgående från volymsinformation från CT, MR och PET. TMS Index produktlanserades 1987 av Helax AB (Bild 3).

DECnet mailsystem installerat vid anläggningen möjliggjorde mailkommunikation mellan medlemmar och utvecklingscentra genom en synkron och en asynkron telefonlinje.

På grund av av den stora mängd bild- och övriga patientrelaterade data (CART Standard) som genererades inom CART-projektet blev det naturligt att företaget Mimer AB, avknoppning från UDAC 1984, med sitt SQL databassystem MIMER, anslöts som industripartner i CART. Tillgången till MIMERs databasteknologi möjliggjorde att all data som definierades inom projektet inte bara kunde formuleras utan även materialiseras för användning vid samtliga CART utvecklingscentra.

Behovet av standards vid bildlagring, arkivering och kommunikation (PACS) avseende 3D-bilder från CT, MR och PET var starkt uttalat vid Bildbehandlingscentrat. Under CART pre-study-projektet utvecklade forskningsgruppen vid UDAC ett bildformat ”Uppsala-format” för strukturering och lagring av framför allt bilddata för dosplanering. Nationella organ som American College of Radiology (ACR) och National Electrical Manufactures Association (NEMA) arbetade samtidigt med att utarbeta en generell bildstandard för att göra 2 och 3-dimensionella bilder från olika CT, MR och PET tillgängliga med ett gemensamt format. CART utvecklingscentrum i Uppsala och kompetensgruppen Bild etablerade tidigt ett samarbete med bildgruppen vid universitet i Würzburg, Tyskland, som ingick som representant i ACR- och NEMA-kommittéerna. CART kunde därigenom påverka bland annat framtagandet av den slutliga DICOM-RT-standarden som lanserades 1997, vilket medförde att bildstationer för tumör- och targetbestämning samt 3D-dosplanering för strålbehandling kunde utvecklas av flera bolag utan sekretessavtal med CT-, MR- och PET-företag.

3D-DOSPLANERING I TAMMERFORS

Vid starten av CART-projektet baserades planering av strålbehandling på tvådimensionella CT-bilder, vanliga ortogonala röntgenbilder och endimensionella matematiska strålttransportmodeller. CART förstudie identifierade ett pågående utvecklingsprojekt vid Technical Research Centre of Finland (VTT) i Tammerfors kring utveckling av datorbaserad 3D-dosplanering och 3D-bildbehandling för strålbehandling av tumörer. Projektet finansierades av TEKES, Tampere University och finländsk industri. Utvecklingscentrum för Dosplanering blev därför förlagt till Tammerfors, under ledning av Jari Viitanen vid VTT.

Utrustningen bestod av DECs VAX-datorer med kringutrustning, FPS Array processor, Salora bildprocessor. I likhet med centrat i Uppsala var Tammerfors-anläggningen utrustad med synkrona och asynkrona modem för bland

XTANDI™ 40 mg filmdragerade tabletter (enzalutamid) *androgenreceptorantagonist* (L02BB04). **Indikationer:** Behandling av metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män i kombination med androgen deprivationsterapi. Behandling av högrisk icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) hos vuxna män. Behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat. Behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 i produktresumén. Kvinnor som är eller kan bli gravida (se avsnitt 4.6 och 6.6 i produktresumén). **Varningar och försiktighet:** Risk för krampanfall: Användning av enzalutamid har förknippats med krampanfall (se avsnitt 4.8 i produktresumén). Beslutet att fortsätta behandling av patienter som utvecklar krampanfall tas från fall till fall. Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom: Det har förekommit sällsynta rapporter av posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) hos patienter som fått XTANDI (se avsnitt 4.8 i produktresumén). PRES 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. En diagnos av PRES kräver hjärnavbildning, företrädesvis magnetisk resonanstomografi (MRT). Utsättning av XTANDI hos patienter som utvecklar PRES rekommenderas. Sekundära maligniteter: Fall av sekundära maligniteter har rapporterats hos patienter som behandlats med enzalutamid i kliniska studier. I kliniska fas 3-studier var de vanligaste rapporterade biverkningarna hos patienter som behandlats med enzalutamid, och vanligare än i placebogrupperna, cancer i urinblåsan (0,3 %), adenokarcinom i tjocktarmen (0,2 %), övergångsepitelcancer (0,2 %) och övergångsepitelcancer i urinblåsan (0,1 %). Patienter bör uppmanas att omedelbart kontakta sin läkare vid tecken på gastrointestinal blödning, makroskopisk hematuri eller om symtom som dysuri eller urinträngningar utvecklas under behandling med enzalutamid. Samtidig behandling med andra läkemedel: Enzalutamid är en potent enzyminducerare och kan ge upphov till effektminskning för många vanligen använda läkemedel (se exempel i avsnitt 4.5 i produktresumén). En genomgång av läkemedel som ska ges samtidigt bör därför göras då behandling med enzalutamid påbörjas. Samtidig användning av enzalutamid och läkemedel som utgör känsliga substrat för många metaboliserande enzymer eller transportörer (se avsnitt 4.5 i produktresumén) bör i allmänhet undvikas om den terapeutiska effekten av dessa är av stor betydelse för patienten och i fall då dosanpassningar inte är lätta att utföra baserade på effektmonitorering eller plasmakoncentrationer. Samtidig administrering med warfarin och kumarinliknande antikoagulantia bör undvikas. Om XTANDI administreras samtidigt med en antikoagulantia som metaboliseras via CYP2C9 (såsom warfarin eller acenokumarol) bör ytterligare *International Normalised Ratio* (INR)-monitorering utföras (se avsnitt 4.5 i produktresumén). Nedsatt njurfunktion: Försiktighet krävs hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, eftersom enzalutamid inte har studerats i denna patientgrupp. Kraftigt nedsatt leverfunktion: En ökad halveringstid för enzalutamid har observerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, möjligen relaterat till ökad vävnadsdistribution. Den kliniska relevansen av denna observation är okänd. En förlängd tid för att nå steady state koncentrationer kan dock förväntas, och tiden till maximal effekt samt tid för insättande och minskning av enzyminduktion (se avsnitt 4.5 i produktresumén) kan öka. Nyligen genomgången hjärtkärlsjukdom: Fas 3-studierna exkluderade patienter med nyligen genomgången hjärtinfarkt (de senaste 6 månaderna) eller instabil angina (de senaste 3 månaderna), NYHA (New York Heart Association) klass III eller IV hjärtsvikt förutom om LVEF (*Left Ventricular Ejection Fraction*) ≥45 %, bradykardi eller okontrollerad hypertoni. Detta bör beaktas om XTANDI förskrivs till dessa patienter. 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 (se avsnitt 4.5 i produktresumén), bör förskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med XTANDI påbörjas. Användning med kemoterapi: Säkerheten och effekten vid samtidig användning av XTANDI och cytotoxisk kemoterapi har inte fastställts. Samtidig administrering av enzalutamid har ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för intravenöst docetaxel (se avsnitt 4.5 i produktresumén); en ökning av förekomsten av docetaxelinducerad neutropeni kan dock inte uteslutas. Överkänslighetsreaktioner: Överkänslighetsreaktioner manifesterade med symtom som inkluderar, men inte är begränsade till, utslag, eller ansikts-, tung-, läpp- eller faryngealt ödem har observerats med enzalutamid (se avsnitt 4.8 i produktresumén). Allvarliga hudbiverkningar har rapporterats med enzalutamid. Vid förskrivning ska patienter informeras om tecken och symtom, samt noga följas upp, med avseende på hudreaktioner. **Biverkningar:** Sammanfattning av säkerhetsprofilen: De vanligaste biverkningarna är asteni/trötthet, värmevallningar, hypertoni, frakturer och fall. Andra viktiga biverkningar omfattar kognitiv störning och neutropeni. Krampanfall inträffade hos 0,5 % av de enzalutamidbehandlade patienterna, hos 0,1 % av de placebobehandlade patienterna och hos 0,3 % av de bikalutamidbehandlade patienterna. Sällsynta fall med posteriort reversibelt encefalopatisyndrom har rapporterats hos enzalutamidbehandlade patienter (se avsnitt 4.4 i produktresumén). Lista över biverkningar i tabellform: Biverkningar observerade under kliniska studier har listats nedan efter frekvens. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp visas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar som identifierats i kontrollerade kliniska studier och efter marknadsintroduktion

MedDRA klassificering av organsystem	Biverkning och frekvens
Blodet och lymfsystemet	mindre vanliga: leukopeni, neutropeni
	ingen känd frekvens*: trombocytopeni
Immunsystemet	ingen känd frekvens*: ansiktsödem, tungödem, läppödem, faryngealt ödem
Psykiska störningar	vanliga: ångest
	mindre vanliga: visuell hallucination
Centrala och perifera nervsystemet	vanliga: huvudvärk, nedsatt minnesförmåga, amnesi, uppmärksamhetsstörning, dysgeusi, rastlösa ben-syndrom
	mindre vanliga: kognitiv störning, krampanfall[¥]
	ingen känd frekvens*: posteriort reversibelt encefalopatisyndrom
Hjärtat	vanliga: ischemisk hjärtsjukdom[†]
	ingen känd frekvens*: QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.5 i produktresumén)
Blodkärl	mycket vanliga: värmevallningar, hypertoni
Magtarmkanalen	ingen känd frekvens*: illamående, kräkningar, diarré
Hud och subkutan vävnad	vanliga: torr hud, klåda
	ingen känd frekvens*: utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	mycket vanliga: frakturer[‡]
	ingen känd frekvens*: myalgi, muskelkramper, muskelsvaghet, ryggsmärta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	vanliga: gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	mycket vanliga: asteni, trötthet
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	mycket vanliga: fall

* Spontanrapporter efter marknadsintroduktion.

¥ Utvärderade genom avgränsade SMQs (*Standardised MedDRA Queries*) med ”konvulsioner”, inklusive krampanfall, grand mal kramper, komplexa partiella anfall, partiella anfall och status epilepticus. Detta inkluderar sällsynta fall av kramper med komplikationer som leder till död.

† Utvärderade genom avgränsade SMQs med ”hjärtinfarkt” och ”andra ischemiska hjärtsjukdomar”, inklusive följande föredragna termer som observerades hos minst två patienter i randomiserade placebokontrollerade fas 3-studier: angina pectoris, kranskärlssjukdom, hjärtinfarkt, akut hjärtinfarkt, akut kranskärlsyndrom, instabilt angina, myokardiell ischemi och åderförkalkning av kransartärerna

‡ Inkluderar alla föredragna termer med ordet ”fraktur” av skelettet.

Beskrivning av utvalda biverkningar: *Krampanfall:* I de kontrollerade kliniska studierna drabbades 22 av 4 168 patienter (0,5 %) av ett krampanfall efter behandling med en daglig dos om 160 mg enzalutamid, medan tre patienter (0,1 %) som fick placebo och en patient (0,3 %) som fick bikalutamid, drabbades av ett krampanfall. Dos tycks vara en viktig prediktor för risken för krampanfall som speglas i prekliniska data, och data från en doseskaleringsstudie. I de kontrollerade kliniska studierna exkluderades patienter med tidigare krampanfall eller riskfaktorer för krampanfall. I den enarmade studien 9785-CL-0403 (UPWARD), avsedd att utvärdera incidensen av krampanfall hos patienter med predisponerande faktorer för krampanfall (varav 1,6 % hade en anamnes med krampanfall), fick 8 av 366 patienter (2,2 %) behandlade med enzalutamid ett krampanfall. Medianen för behandlingens längd var 9,3 månader. Mekanismen för varför enzalutamid kan sänka kramptröskeln är inte känd, men kan ha ett samband med data från *in vitro*-studier som visar att enzalutamid och dess aktiva metabolit binder till och kan hämma aktiviteten för GABA-kloridkanalen. *Ischemisk hjärtsjukdom:* I randomiserade placebokontrollerade kliniska studier inträffade ischemisk hjärtsjukdom hos 3,7 % av patienterna behandlade med enzalutamid plus ADT jämfört med 1,5 % av patienterna behandlade med placebo plus ADT. Femton (0,4 %) patienter behandlade med enzalutamid och 2 (0,1 %) patienter behandlade med placebo fick ischemisk hjärtsjukdom med dödlig utgång. 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 till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. Webbplats: www.lakemedelsverket.se. **Recept- och förmånsstatus:** Receptbelagt. Subventioneras endast vid förskrivning i enlighet med godkända indikationer: 1) icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) hos vuxna män som löper hög risk för att utveckla metastaserad sjukdom, 2) metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT), 3) metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat, 4) metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **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 2021-04. För ytterligare information, förpackningar och priser se www.fass.se.

Bild 3. Den första TMX-Index bildstationen för targetbestämning.

annat mailkommunikation mellan övriga CART-utvecklingsanläggningar.

Anslutna företag med speciellt intresse för utveckling av nya matematiska modeller med avancerad teknologi var Dosetek Oy, Scanditronix AB och Nuson AB och senare Helax AB och Varian Oy. Dosetek Oy utvecklade ett kommersiellt dosplaneringsystem, CADPlan, och dess efterföljande produkter kom senare att ingå i Varians internationella produktkatalog från 1990-talet i direkt marknadskonkurrens med Helax produkt TMS (Treatment Management System).

UTVECKLINGSCENTRUM I OSLO

Ett pågående norskt utvecklingsprojekt vid Radiumhospitalet i Oslo hade utvecklat ett system för användning av strålfältsimulatorn som en mini-CT, med hjälp av en nyutvecklad detektorplatta från Micro Electronics AME. Detta ledde till att CART utvecklingscentrum Mini-CT förlades till Oslo.

Projektet bedrevs i samarbete mellan Radiumhospitalet och datacentralen vid universitet i Trondheim (RUNIT) med utrustning och tekniskt stöd från företag som Norsk Data A.S., A.S. Micro Electronics AME, ICAN DATA, Salora OY och Scan Detectronic A/S, samt övriga CART utvecklingscentra och komptensgrupper. Projektansvarig var Tor Green från Radiumhospitalet.

Projektet finansierades utöver bidrag från CART även med medel från norska vetenskapsakademin (NTNF) med 1.5 MNOK. En funktionsprototyp utvecklades och testades i praktisk drift vid strålbehandlingskliniken. Trots goda kliniska resultat kom aldrig prototypen att omsättas till en kommersiell produkt.

DYNAMISK BEHANDLINGSKONTROLL I MALMÖ

Vid utvecklingscentrum i Malmö utvärderades kliniskt olika system som Port Film, Diod matriser och Fiberoptisk Scintillation för registrering av transmissionsdos i samband med patientbehandling. Utöver datautrustning levererad av Digital Equipment ingick mätutrustning från Varian Electronics ApS och Instrument Therados AB.

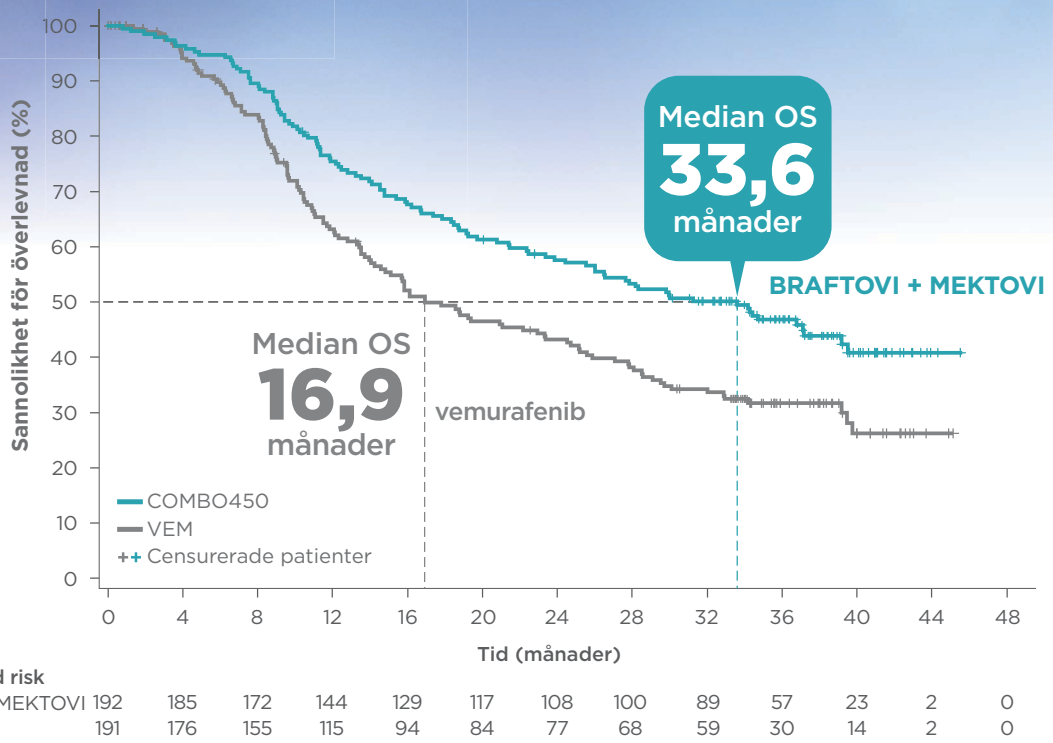
På grund av tekniska problem med diodmatrisen från Therados kunde endast de övriga två metoderna utvärderas.

Resultaten visade tydligt på behovet och fördelarna av dynamisk behandlingskontroll för att säkerställa en säker 3D-strålbehandling. CARTs styrelse ansåg att realtidskontroll av strålbehandling var högt prioriterat vilket medförde

Ingår i läkemedels-förmånerna

BRAFTOVI®▼ (enkorafenib) + MEKTOVI®▼ (binimetinib) för vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med BRAF V600-mutation.[1,2]

Totalöverlevnad:[1,2]



Patienter med risk

BRAFTOVI + MEKTOVI	192	185	172	144	129	117	108	100	89	57	23	2	0
vemurafenib	191	176	155	115	94	84	77	68	59	30	14	2	0

COMBO450= enkorafenib 450 mg QD + binimetinib 45 mg BID
VEM= vemurafenib 960 mg BID.

COMBO450 minskade risken för död med 39% (HR=0,61 [95% CI, 0,47–0,79]) i jämförelse med VEM[1,2]

Referenser: 1. Braftovi® produktresumé, senaste översyn 2021-08-09. **2.** Mektovi® produktresumé, senaste översyn 2021-08-09.

▼ Dessa läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Braftovi® ▼ (enkorafenib) Rx, F, Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EC03
Beredningsform: Kapslar á 50 mg eller 75 mg.
Melanom: Rekommenderad dos vid melanom enkorafenib är 450 mg (sex 75 mg-kapslar) en gång dagligen, när det används i kombination med binimetinib. **Verksam beståndsdel:** enkorafenib. **Indikation:** enkorafenib i kombination med binimetinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAFV600-mutation; i kombination med cetuximab för behandling av vuxna patienter med metastaserad kolorektalcancer (mCRC) med en BRAFV600E-mutation, som tidigare har fått systemisk behandling. Innan patienterna tar enkorafenib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAFV600. **Varningar och försiktighet:** För ingående beskrivning av varningar och försiktighet angående **test av BRAF-**mutation, **vänsterkammardysfunktion (LVD),** blödning, ögonbiverkningar, QT-förlängning, nya primära maligniteter, avvikande levervärden, nedsatt leverfunktion, effekter av andra läkemedel på enkorafenib se www.fass.se. **Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner:** Samtidig administrering av enkorafenib och starka CYP3A4-hämmare ska undvikas, samt att måttliga CYP3A4-hämmare och CYP3A4-substrat ska administreras med försiktighet. Alternativa substanser med ingen eller minimal potential att inducera CYP3A ska övervägas. Fullständig information finns i avsnitt 4.5 i produktresumén for Braftovi. Produktresuméns senaste översyn 2021-08-09.

Mektovi® ▼ (binimetinib) Rx, F, Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EE03
Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder. **Beredningsform:** Tabletter á 15 mg. **Verksam beståndsdel:** binimetinib. ***Dosering:*** Den rekommenderade dosen binimetinib är 45 mg (tre 15 mg-tabletter) två gånger dagligen med cirka 12 timmars intervall, vilket motsvarar en total daglig dos på 90 mg. **Indikation:** binimetinib i kombination med enkorafenib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF^{V600}-mutation. Innan patienterna tar binimetinib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAFV600. **Varningar och försiktighet:** För ingående beskrivning av varningar och försiktighet angående test av BRAF-mutation, patienter vars sjukdom progredierat på en BRAF-hämmare, patienter med hjärnmetastaser, Vänsterkammardysfunktion (LVD), blödning, ögonbiverkningar, Förhöjt kreatinfosfokinas (CK) och rabdomyolys, hypertoni, Venös tromboembolism (VTE), Pneumoni/interstitiell lungsjukdom (ILS), Nya primära maligniteter, Avvikande levervärden, nedsatt leverfunktion, laktosintolerans se www.fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2021-08-09.

För fullständig förskrivarinformation och pris vänligen se respektive produktresumé på *www.fass.se.*
Pierre Fabre Pharma Norden AB. Telefon: 08-625 33 50.
Postadress: Karlavägen 108, 115 26, Stockholm, Sweden.
vigilancenorden@pierre-fabre.com, www.pierrefabrepharma.se

Pierre Fabre Pharma Norden AB

BRAFTOVI® (enkorafenib) + MEKTOVI® (binimetinib)

SE/BRAF/09/21/0002 September 2021

© 2021 Pierre Fabre, all rights reserved. BRAFTOVI® is a trademark of Array BioPharma Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. MEKTOVI® is a trademark of Array BioPharma Inc. a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc.

att deltagande företag och senare spin off av dessa bolag utvecklade digitala system för realtidskontroll av intensitetsmodulerad strålbehandling (IMRT).

Utvecklingscentret i Reykjavik startade något senare än övriga centra. Dock hade Landspitalin under ledning av Gardar Myrdal länge haft ett samarbete med företagen Computer Knowledge och IBM Island. Efter etableringen av ett CART utvecklingscentrum ”Kliniskt Register” i Reykjavik genomfördes i samarbete med övriga CART-centra och framför allt med CART Standard och databasföretaget MIMER AB ett utvecklingsarbete som resulterade i kravspecifikationer för kliniska register.

På basen av detta genomförde Computer Knowledge en kommersiell produktutveckling, vilket ledde till ett övergripande kliniskt register för administrativa stödfunktioner och informationsbank för genomförande och uppföljning av strålbehandling vid sjukhuset i Reykjavik som ett nätverk av arbetsstationer.

KOORDINERADE UTVECKLINGSAKTIVITETER

Kompetensgrupp Bild, samordnad av Inger-Lena Lamm och Hans Dahlin, var nära knuten till ”3-D bildbehandling/Uppsala”, där ett mer handgripligt utvecklingsarbete pågick. Bildgruppen fungerade generellt som stöd och informationskanal för alla CART utvecklingscentra, och bistod med att koordinera nationella utvecklingsaktiviteter och internationella kontakter inom bildområdet. Bildgruppen arbetade övergripande och framåtsyftande, deltog i ett stort antal internationella konferenser och möten och skrev ett antal rapporter och artiklar.

Under förstudieprojektet gjordes en sammanfattande systematisering av strålbehandlings-processen, överskådligt presenterad i Bild 1 och Bild 2. Den visade på behovet av en övergripande hantering av den information som används vid de olika stegen i strålbehandlingen, både bildinformation och annan information. Inom CART-projektet fick gruppen CART Standard ansvar för att ”alla termer och begrepp blev standardiserade och väldefinierade till både innehåll och format”. CART Standard hanterade alltså kommunikationen mellan datorer. Å andra sidan utgjorde kommunikationen och interaktionen människa-dator ett eget forsknings- och utvecklingsområde, där bildgruppen bland annat samarbetade med UDAC. Området ”bild” karakteriserades av den stora mängden information (där en delmängd är rent geometrisk) i de tredimensionella bilderna, samtidigt som adekvata verktyg för att hantera och interagera med bildinformationen och annan patientinformation i strålbehandlingsprocessen saknades.

Standardisering av bildinformation behövdes först för den medicinska planeringen. För att definiera tumör, behandlingsområde och riskorgan, och för att använda bildinformationen till sin fulla potential, krävdes en arbetsstation där bilder från olika bildgivande utrustningar kan analyseras tillsammans. All patientinformation, tillsammans med strålläkarens kunskaper och erfarenheter, vägs in i detta moment. Redan under förstudieprojektet klarlades att alla större tillverkare av diagnostisk avbildande utrustning ville delta i CART. Detta fullföljdes under huvudprojektet, vilket blev av stor betydelse för CART utvecklingscentra.

För dosplaneringen behövdes sedan en arbetsstation där själva strålbehandlingen kan åskådliggöras, ”simuleras”, det vill säga där patientens anatomi, planerade strålfält och resulterande dosfördelning, allt i tre dimensioner, presenteras tillsammans. En linjäraccelerator används ofta vid extern strålbehandling; väldefinierade strålfält riktas från acceleratorn mot patienten. Patienter är tredimensionella ”föremål”, som förändras med tiden både på kort och på längre sikt, vilket måste beaktas vid planeringen; patienter behandlades dock primärt som ”stela kroppar”. Acceleratorn är också ett tredimensionellt föremål, med tillhörande strålfält. Vid den medicinska planeringen definieras en 3D-modell av patienten, geometriskt baserad på CT-information. Vid dosplaneringen används en 3D-modell av acceleratorn med sina strålfält. Slutligen används en modell av växelverkan mellan strålning och vävnad (se kompetensgrupp Dos) vid beräkningen av den tänkta dosfördelningen i patienten. Arbetsstationen ska alltså presentera både patienten i 3D, dosfördelningen i 3D och strålfälten i 3D för dosplaneraren, som interaktivt ska ta fram ”bästa möjliga behandling” genom att välja optimala riktningar och storlekar på strålfälten.

En förutsättning för att modellerna ska avspegla verkligheten vid strålbehandlingen är att de geometriska relationerna mellan patient och avbildande enhet (CT), liksom mellan patient och behandlingsutrustning (accelerator) är kända. Detta kräver definitioner av de grundläggande koordinatsystemen för patient, avbildande utrustning och behandlingsutrustning och hur de är relaterade, tillsammans med ett fixt referenskoordinatsystem. Denna basala uppsättning av fyra kopplade koordinatsystem presenterades för första gången i förstudien till CART-projektet och har sedermera anammats av ICRU och IEC. ICRU presenterade koordinatsystemen i Rapport 42 (1987), medan IEC presenterade sin första standard för ”koordinater och rörelser” för utrustningar för strålterapi 1996 (IEC 61217). Patientkoordinatsystemet, så som det definierats av CART, ICRU och IEC, skiljer sig från systemet i DICOM-RT. Denna diskrepans har fortfarande inte klarats ut; detta påpekas både i IEC-standarden (den nödvändiga transformationen mellan patientsystemen i IEC och DICOM, en rotation, beskrivs i ett appendix) och i dagens DICOM-RT standard.

OUTFORSKAT TILLÄMPNINGSOMRÅDE

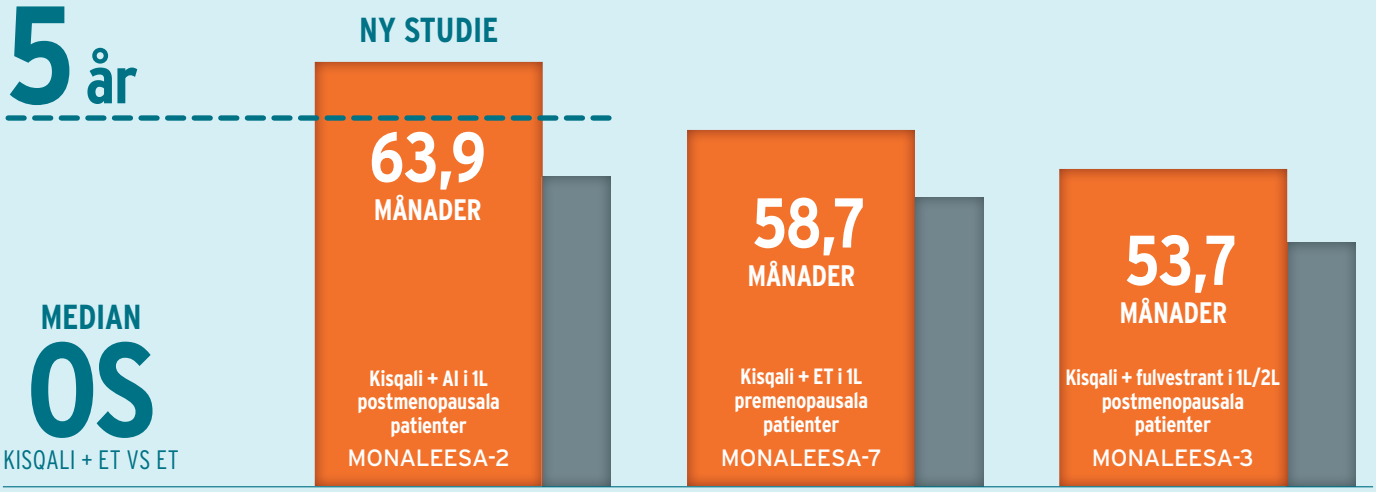
Manipulering och hantering av den stora mängden information inom strålbehandlingen kräver anpassade gränssnitt, samverkansformer, människa-dator. Bildgruppen föreslog tidigt ett utvecklingsprojekt ”Computer Vision in Radiotherapy” för att tackla detta outforskade tillämpningsområde inom kunskapsbaserade system. Projektet skulle börja med en studie av möjligheterna att använda metoder baserade på artificiell intelligens inom strålterapin samt ta fram användarkrav från kliniska experter på tänkbara verktyg. Denna typ av metoder hade börjat användas inom diagnostiska tillämpningar, men var oprövade inom strålbehandlingen.

Samma intresse fanns på andra sidan Atlanten. NCI (National Cancer Institute) ordnade 1986 en «Workshop on

KISQALI® (ribociklib)

– NYA STUDIEDATA VISAR LÄNGSTA RAPPORTERADE MEDIANÖVERLEVNADEN NÅGONSIN FÖR HR+/HER2– ABC[1,2]

Statiskt signifikant totalöverlevnad (overall survival, OS) i samtliga 3 fas III-studier[1,2]



MONALEESA-2: N=668, 1:1 randomisering. Som 1L i avancerad bröstcancer. KISQALI 600 mg eller placebo en gång/dag (3 veckor på/1 vecka av) + letrozole 2,5 mg[9]

MONALEESA-7: N=672, 1:1 randomisering. Som 1L i avancerad bröstcancer. KISQALI 600 mg eller placebo en gång/dag (3 veckor på/1 vecka av) + ET (letrozole 2,5 mg eller anastrozole 1 mg, eller tamoxifen 20 mg oralt) + LHRH agonist 3,6 mg[9]

MONALEESA-3: N=726. 2:1 randomisering. Som 1L eller efter 1L progression för avancerad bröstcancer. Kisqali 600 mg eller placebo en gång/dag (3 veckor på/1 vecka av) + fulvestrant 500 mg[9]

KISQALI är inte indikerat för kombination tillsammans med tamoxifen[9]
1L, första linjen, 2L, andra linjen, ET, endokrin terapi, LHRH, luteiniserande hormonfrisättande hormon, AI, aromatashämmare.

Kan en statistisk signifikant och kliniskt relevant skillnad i totalöverlevnad påverka val av behandling för din nästa patient?

Referenser: 1. ML7: NE (not estimated vs 40,9 månader; HR 0,71 (95% CI: 0,54–0,95; P=0.00973.) Uppdaterad median OS var 58,7 månader för Kisqali + ET jfrt med 48,0 månader med placebo, PBO + ET (Hazard Ratio, HR 0,76; 95% CI, 0,61-0,96) (REF uppdaterade data: Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with HR+/HER2- aBC) treated with endocrine therapy- ribociclib; Tripathy et al; SABCS 2020; PD2-04) (länk: https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9223/presentation/784) **2.** Fass: Median OS var ännu inte uppnådd (Not Reached, NR) för Kisqali + fulvestrant vs 40,0 månader för PBO + fulvestrant (HR 0,72; 95%CI 0,57-0,92 månader; p= 0.00455). Uppdaterade data visade på median OS 53,7 månader för Kisqali + fulvestrant vs 41,5 månader för PBO + fulvestrant (HR 0,73; 95%CI 0,59-0,90). **3.** Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, huma

KISQALI (ribociklib)
Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare **Indikation:** Kisqali är indicerat för behandling av kvinnor med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i kombination med en aromatashämmare eller fulvestrant som initial endokrinbaserad behandling, eller till kvinnor som tidigare fått endokrin behandling. Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska den endokrina behandlingen kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist). **Dosering:** Rekommenderad dos är 600 mg (tre 200 mg filmdragerade tabletter) ribociklib en gång dagligen i 21 dagar i följd, därefter behandlingsuppehåll i 7 dagar, vilket ger totalt en behandlingscykel på 28 dagar. Kisqali ska användas tillsammans med 2,5 mg letrozol eller annan aromatashämmare eller med 500 mg fulvestrant. Behandling av pre- och perimenopausala kvinnor med de godkända Kisqali-kombinationerna ska även inkludera en LHRH-agonist i enlighet med lokal klinisk praxis. Kisqali kan tas med eller utan föda. **Beredningsform och förpackningar:** 200mg filmdragerade tabletter i blisterförpackningar om 63, 42 eller 21 tabletter (motsvarande daglig dos om 600, 400 respektive 200 mg). **Varningar och försiktighet:** Neutropeni, avvikande levervärden och förlängt QT-intervall kan uppkomma vid behandling med Kisqali och bör monitoreras under de första behandlingscyklerna. Kisqali ska inte användas till patienter som redan har eller som löper betydande risk att utveckla QTc-förlängning. För patienter med måttlig eller svår leverfunktionsnedsättning rekommenderas en startdos på 400 mg, för patienter med gravt nedsatt njurfunktion rekommenderas en startdos på 200 mg. Kisqali rekommenderas inte under graviditet. Patienter ska inte amma under behandling med Kisqali och under minst 21 dagar efter sista dosen. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen, jordnöt, soja eller mot något ingående hjälpämne. **För mer information och pris:** www.fass.se. Senast översyn produktresumé 28 maj 2021. (L01XE42, Rx, F). **Novartis Sverige AB, Box 1218, 164 28 Kista**. Tel: 08 732 32 00, www.novartis.se

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

Novartis Sverige AB, Box 1218, 164 28 Kista.
Tel: 08 732 32 00, www.novartis.se

KISQALI® ribociklib

NOVARTIS

SE2111107536

New Directions for Computer Assisted Radiotherapy», Washington, med avsikt att undersöka möjligheter att använda expertsystem, det vill säga artificiell intelligens, i strålterapin. Ett mindre antal deltagare var inbjudna för att diskutera idéer, som underlag för ansökan om anslag hos NIH (National Institutes of Health). En skiss på en medicinsk arbetsstation med beslutsstöd presenterades på mötet av Inger-Lena Lamm och Torgil Möller. Arbetsstationen var baserad på CART-konceptet och skulle ge tillgång till patientjournal, patientbilder, data i form av tabeller och grafik, formulär etc. Då saknades möjlighet att förverkliga idén, och fortfarande idag saknas vissa tekniska förutsättningar (den skulle kunna liknas vid en iPad i format av ett skrivbordsunderlägg).

Under CART-projektet förändrades planeringen av strålbehandling från 2D till 3D. Nu, 35 år senare, går utvecklingen från 3D till 4D där tiden är den fjärde dimensionen; mot ”real-time adaptive radiotherapy”, där patienten avbildas under själva bestrålningen, hänsyn kan tas till att patienten inte är en stel kropp och där strålfältens form och riktning kontinuerligt anpassas efter patienten för att uppnå en optimal dosfördelning.

Kompetensgruppen under ledning av Simo Hyödenmaa vid VTT i Tammerfors tillsammans med forskare och fysiker i Uppsala, Stockholm, Malmö, Århus och Oslo i samarbete med forskargrupper i framför allt USA (Boston) och Kanada (Regina, Toronto) fokuserade på att koordinera utvecklingen av 3D-stråltransportmodeller för fotoner och elektroner med så kallade ”model based” dosberäkningsalgoritmer, som Convolution, pencil beam och Monte Carlo, för dosberäkning i anatomiska 3D-volymer baserade på CT-, MR- och PET-bilder. Arbetet inom gruppen blev mycket framgångsrikt vilket möjliggjorde att företagen Dosetek Oy och Helax AB kunde implementera och vidareutveckla framtagna 3D-dosberäkningsmodeller i sina produkter CADPlan och TMS.

Under ledning av Mats Nilsson, Malmö, i samarbete med framför allt utvecklingscentra i Oslo och Tammerfors och industriella partners som NOKIA och NUSON, togs prototyper fram av digitala system för kontroll av patientposition, stråldos, strålfält, dynamiska parametrar för intensitetsmodulering etc. Dessa användes som stöd vid deltagande utvecklingscentra och resulterade senare i flera kommersiella produkter för NUSON, Varian, Precitron (tidigare Therados) och Helax-Visir under 90-talet.

INTERNATIONELLT SAMARBETE OCH ERKÄNNANDE

CART:s unika projektorganisation med deltagare från forskning, klinisk verksamhet och industriella företag för bättre framtida cancervård blev snabbt uppmärksammad internationellt. Bland annat skapades samarbeten mellan kompetensgrupperna och olika FoU-verksamheter vid universitet i Tyskland (Heidelberg, Berlin, Würzberg), USA (Chapel Hill, Durham, Boston), samt olika internationella och nationella organisationer som IEC (International Electrotechnical Commission), ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurement), NIH (National Institutes of Health), NCI (National Cancer Institute), NEMA (National Electrical Manufactures Association).

Torsten Landbergs och Torgil Möllers aktiva deltagande i ICRU kring dos-specifikationer och datoranvändning med framtagandet av definitioner av olika volymer och specifikationer av absorberad dos för såväl enskild patient som i patientserier har haft stor påverkan på den goda struktur som strålbehandlingen karakteriseras av. I ICRU Report 42 (1987) «Computers in external beam radiotherapy procedures with high energy photons and elctrons», refereras flera gånger till CART, bland annat beskrivs dataflödet enligt Bild 2 och konceptet med de olika koordinatsystemen, som beskrivits i Kompetensgrupp Bild.

CART-representanter blev under projekttiden och även långt senare ofta inviterade att hålla föredrag och uttala sig i sakfrågor samt delta vid konferenser och möten. Den klassiska CART-bilden (Bild 1) spreds nationellt och internationellt genom ett stort antal internationella vetenskapliga artiklar och rapporter för att beskriva patient- och informationsflödet vid strålbehandling, vilket i sin tur gjorde att CART-arbetet och dess resultat fick en stor spridning. Detta är otvetydigt det största avtryck som projektet CART lämnat efter sig och som fortfarande dyker upp i olika vetenskapliga artiklar.

Samarbetet med universitetet i North Carolina, Chapel Hill, medförde att Edward Chaney, chef för fysikavdelningen i Chapel Hill, tillbringade sex månader under 1986 vid CARTs olika utvecklingscenter. Hans arbete rapporterades till NCI, vilket resulterade i att NCI tog initiativet till en workshop den 13 augusti 1988 i San Antonio, Texas, kring samarbetsformer för utveckling av framtida system för planering och uppföljning av strålbehandling med referens till CART, ”The Scandinavian wonder”.

RAPPORT OCH VETENSKAPLIGA ARTIKLAR

CART-projektet genererade under förstudie- och projektfaserna (1983–1987) mer än 50 vetenskapliga publikationer och interna rapporter som resultat av arbetet vid utvecklingscentra och inom kompetensgrupperna. Många av dessa publikationer visar på det nära samarbete projektet hade med internationella standardiseringsorgan och forskningscentra.

Den publikation som fått störst spridning internationellt är den vetenskapliga rapporten *”User Requirements on CT based Computerized doseplanning systems in radiotherapy”* publicerad i ACTA Radiologica Oncologica (nuvarande Acta Oncologica) 1983. Artikeln blev ofta använd av många sjukhus som en del i kravspecifikationen vid upphandling av dosplaneringsystem långt in på 1990-talet, framför allt i Europa.

Direkt efter att CART-projektet avslutats 1987 genomförde AB Sprikonsult på uppdrag av Nordisk Industrifond en utvärdering vilken resulterade i en 12-sidig rapport, ”Evaluering av Projektet CART, avseende Organisation och Samarbetsmodell”.

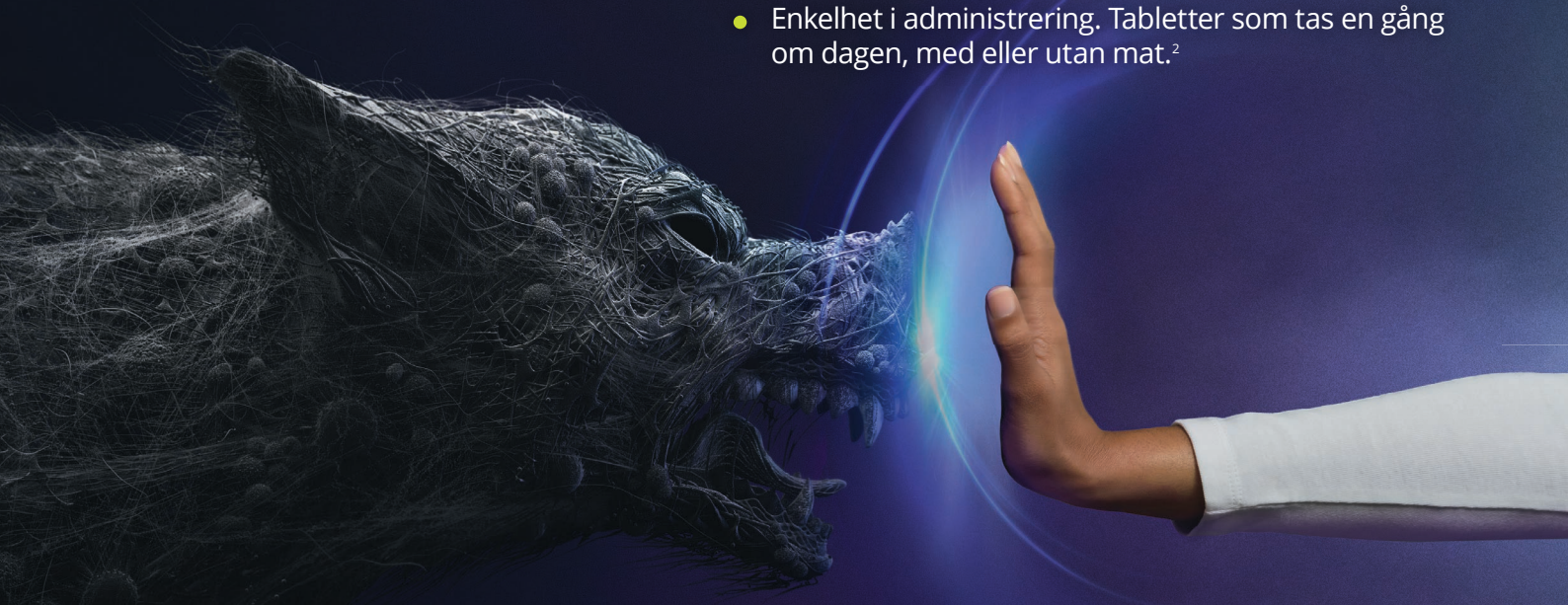
Rapporten baserades på intervjuer av kliniker, forskare och företagsrepresentanter som arbetat i projektet. Både negativa och positiva synpunkter framkom, men det tydligaste resultatet av arbetet och som utrycktes av samtliga intervjuade personer, var att **samarbetet** mellan deltagande

Nu subventionerat i Sverige inom både högrisk nmCRPC och mHSPC[1]

PUSH BACK ON PROGRESSION

För dina patienter med mHSPC visar ERLEADA® (apalutamid) genom TITAN-studien:[2]

- **Signifikant förlängd totalöverlevnad (OS).**[2,3]* (HR=0,65; p<0,0001)
- **Halverad risk för radiografisk progression och död (rPFS).**[2]* (HR=0,48; p<0,0001)
- Enkelhet i administrering. Tabletter som tas en gång om dagen, med eller utan mat.[2]



* Resultatet av Erleada + ADT jämfört med enbart ADT.

ERLEADA® (apalutamid)

▽ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Tablett: ERLEADA 60 mg filmdragerade tabletter, avsett för oralt bruk. Svagt gulaktiga till grågröna, avlånga, filmdragerade tabletter (16,7 mm långa x 8,7 mm breda) präglade med ”AR 60” på ena sidan. ATC-kod L02BB05. ERLEADA är receptbelagt och ingår i förmånen enbart för följande godkända indikationer. **Indikationer:** ERLEADA är en endokrin terapi indicerat för behandling av vuxna män med icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) som löper hög risk att utveckla metastaserad sjukdom, och behandling av vuxna män med metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT). **Dosering:** Varje tablett innehåller 60 mg apalutamid. Den rekommenderade dosen är 240 mg (fyra 60 mg tabletter) dagligen som en oral engångsdos. Medicinsk kastration ska bibehållas under behandling hos patienter som inte är kirurgiskt kastrerade. **Varningar och försiktighet:** ERLEADA rekommenderas inte för patienter med en anamnes av krampanfall eller andra predisponerande faktorer. Patienter ska utvärderas avseende risken för frakturer och fallbenägenhet innan behandling initieras, och ska fortsätta att övervakas och hanteras för frakturer, användning av skelettstärkande preparat ska övervägas. Ischemisk hjärtsjukdom och ischemiska cerebrovaskulära sjukdomar, inklusive händelser som leder till död, har förekommit hos patienter som behandlas med ERLEADA. Majoriteten av patienterna hade riskfaktorer för hjärtsjukdom/cerebrovaskulär ischemisk sjukdom. Om ERLEADA förskrivs till patienter med kliniskt signifikant hjärt-kärlsjukdom ska de övervakas för riskfaktorer såsom hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi eller andra kardiometabola sjukdomar. En genomgång av läkemedel som ges samtidigt bör göras när behandling med ERLEADA påbörjas. **Graviditet:** ERLEADA ger risk för fosterskador varför dubbla preventivmedel måste användas under behandlingen och i 3 månader efter om partnern är i fertil ålder. Datum för senaste översyn av produktresumé 10/2021. För fullständig produktinformation och aktuellt pris, se www.fass.se. Janssen-Cilag AB Box 4042, SE-169 04 Solna. Tel 08-626 50 00, Fax 08-6265100, www.janssen.com/Sweden

Referenser: 1. www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/ **2.** ERLEADA® SPC 10/2021 **3.** Chi KN, et al. J Clin Oncol. 2021.

ADT: androgen deprivationsterapi; mHSPC: metastaserad hormonkänslig prostatacancer; nmCRPC: icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer.

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

CP-221269 JC-210042-4 11/2021

Janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Erleada® (apalutamide) tablets

grupper och länder stärkts och att man lyckats enas kring ett **helhetstänkande** avseende begreppsnomenklatur, datastruktur och dataflöde inom strålbehandling samt en mer samordnad syn kring kraven på framtida strålbehandlingsprodukter. Intervjuade industriella deltagare uttryckte att projektet varit **effektivt och kompetenshöjande**, framför allt bland de mindre bolagen, som fick tillgång till ny teknologi och expertkunskap som företagen själva skulle ha svårt att bygga upp och finansiera.

SLUTORD

Strålbehandling vid cancer har kontinuerligt utvecklats och förbättrats alltsedan första behandlingen skedde några månader efter Konrad Röntgens upptäckt av det som senare kom att kallas röntgenstrålar. Denna utveckling fortsätter än idag. Möjligheterna att förbättra de olika momenten i strålbehandlingsprocessen tog ordentlig fart först i och med utvecklingen av datorkapaciteten, det vill säga vid tidpunkten för CART-projektet och strax därefter. CART förstudie tog ett ”helikopterperspektiv” på hela processen (se Bild 1). Detta visionära synsätt genomsyrade sen hela projektet där samtliga moment, alla lika viktiga i en kedja där svagaste länken fäller avgörandet, bearbetades systematiskt. Många framgångsrikt, andra mindre så. Många produkter såg dagens ljus, en hel del framgångsrika, andra fastnade på ritbordet eller blev som mest en prototyp. Basen för det som idag används går att härleda till idéer i CART.

Den allmänna synen från sjukvården under 1970-talet och början av -80-talet var att det aldrig skulle bli möjligt att planera strålbehandlingen i 3D, ”därtill krävs för mycket datorkraft”. CART-projektet visade på motsatsen, och vi kan alla vittna om hur omfattande påverkan som utvecklingen av datorkraften har haft på samhället och som få av oss kunde förutse. CART kom alldeles i rätt tid och den breda ansatsen medförde att arbetet gick fortare och blev mer strukturerat. Grunden med olika välförankrade definitioner bäddade för fortsättningen. Ungefär samtidigt tog också läkemedelsutvecklingen fart och många ifrågasatte om strålning i framtiden hade något berättigande. SBU (Statens Beredning för medicinsk och Social Utvärdering) tog initiativ till två genomgångar av evidensen bakom strålning, delvis med baktanken att det ”var en dyr dåligt dokumenterad behandling på väg bort”. Utredningarna (SBU rapporter 1996 och 2003) kom fram till hur felaktig baktanken var och vidare utveckling har visat att strålbehandling är fortsatt viktig. Baserat på strukturer delvis utarbetade i CART-projektet kan man nästan hävda att strålningen idag är som en ny behandling jämfört med för några decennier sedan trots att strålverkan på tumörcellerna är oförändrad. Bevisen för strålningens positiva verkan som cancerbehandling är väldokumenterad i litteraturen genom många randomiserade studier. Däremot är de olika tekniska och andra förbättringar som gjorts i själva genomförandet dåligt belagda i randomiserade studier. Där skiljer sig strålonkologin liksom kirurgin från medicinonkologin.

Under CART-projektet förändrades som ovan beskrevs planeringen av strålbehandling från 2D till 3D. Nu pågår en utveckling mot planering i 4D, där tiden är den fjärde dimensionen, och biologiska faktorer byggs in i beräkningsalgoritmerna. Ett använt begrepp är ”biological image-guided adaptive radiotherapy, BIGART”. Patienten och bestrålade volymer avbildas under själva bestrålningen, det vill säga hänsyn tas till att patienten inte är en ”stel kropp” och strålfältens form och riktning anpassas kontinuerligt för att uppnå en så optimal fördelning av den radiobiologiska effekten som möjligt, alltså så hög sannolikhet som möjligt att eradikera alla tumörceller och åstadkomma så lite normalvävnadspåverkan som möjligt.

HANS DAHLIN, M.SC. DATARADIOFYSIK, FÖRETAGSLEDARE, ENTREPRENÖR, UPPSALA

BENGT GLIMELIUS, SENIORPROFESSOR, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN, UPPSALA

INGER-LENA LAMM, TEKN.DR., SJUKHUSFYSIKER, MED. STRÅLNINGSFYSIK LUND

TORGIL MÖLLER, PROFESSOR EMERITUS, F.D. ÖVERLÄKARE, ONKOLOGISKA KLINIKEN, LUND OCH ONKOLOGISKT CENTRUM /REGIONALA TUMÖRREGISTRET, SÖDRA SJUKVÅRDSREGIONEN

LIBTAYO® (cemiplimab)

NT-RÅDET REKOMMENDERAR LIBTAYO SOM FÖRSTA LINJENS BEHANDLING AV NSCLC[1]

NY BEHANDLINGSMÖJLIGHET FÖR AVANCERAD ICKE-SMÅCELLIG LUNGCANCER

LIBTAYO förbättrade totalöverlevnad (OS) jämfört med platinabaserad kemoterapi i EMPOWER-Lung 1[2]*

EMPOWER-Lung 1-studien inkluderar tidigare underrepresenterade patienter† och har en hög crossover-frekvens[2,3]

ITT-patientpopulation; N=710[2]*

- **32 % relativ riskreduktion för död** (HR=0,68, *P*=0,0022) med crossover-frekvens från kemoterapi till Libtayo på 74 %[2]
- **Median OS: 22,1 mån** (95 % KI, 17,7-NE) vs 14.3 mån (95 % KI, 11,7-19,2) (kemoterapi), HR=0,68, P=0,0022[2]

PD-L1 ≥50 %-patientpopulation; N=563[3]*

- **43 % relativ riskreduktion för död** (HR=0,57, P=0,0002)[3]*
- **Median OS: NR** (95 % KI, 17,9-NE) vs 14,2 mån (95 % KI, 11,2-17,5) (kemoterapi), HR=0,57, P=0,0002[3]

LIBTAYO har studerats i över 6 år i flera kliniska prövningar och generellt uppvisat en konsekvent säkerhetsprofil för alla godkända indikationer[2-4]

- Biverkningarna var allvarliga hos 30,1 % av patienterna och ledde till permanent utsättning av LIBTAYO hos 8,1 % av patienterna[2]

†I LIBTAYO-armen (ITT-patientpopulation), vid baslinjen, hade 12 % av patienterna behandlade och kliniskt stabila hjärnmetastaser, 18 % hade lokalt avancerad sjukdom och var inte lämpliga för definitiv kemostrålbehandling och 2 % hade kontrollerad hepatit B eller hepatit C.[2,3]

Anmäl dig för att erhålla vetenskaplig information och inbjudningar från Sanofi inom lungcancerområdet:

https://bit.ly/3tdldbU

*EMPOWER-Lung 1 var designad att inkludera patienter med NSCLC som uttrycker PD-L1 i ≥50 % av tumörcellerna. Totalt 710 patienter (ITT-population) inkluderades och populationen (n=563) som hade PD-L1-uttryck ≥50 % analyserades. Patienterna randomiserades till behandling med LIBTAYO 350 mg var tredje vecka i upp till 108 veckor eller till platinumdublett kemoterapi i 4 till 6 cykler. Vid progress var patienter i kemoterapiarmen tillåtna att byta till LIBTAYO och patienter i LIBTAYO-armen fick fortsätta med LIBTAYO och lägga till kemoterapi. Primära effektmått var OS och PFS.[2,3]

Referenser: 1. NT-rådets yttrande till regionerna 2021-11-19. **2.** LIBTAYO® (cemiplimab) produktresumé oktober 2021 **3.** Sezer A, Kilickap S, Gümü M, et al. Lancet. 2021;397(10274):592-604. **4.** Study of REGN2810. ClinicalTrials.gov website. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02760498. Updated 26 January 2021. Accessed 10 May 2021.

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

LIBTAYO® (cemiplimab) 350 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning, Rx, EF, L01XC33. Cemiplimab är en human monoklonal antikropp riktad mot PD-1 receptorn. **Indikationer:** Kutan skivepitelcancer LIBTAYO® som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med metastaserad eller lokalt avancerad kutan skivepitelcancer (mCSCC eller laCSCC) som inte är kandidater för kurativ kirurgi eller kurativ strålning. Basalcellscancer LIBTAYO® som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad basalcellscancer (laBCC eller mBCC) vars sjukdom har progredierat medan de stått på hämmare av Hedgehog-signalvägen (HHI) eller som inte tolererar denna typ av läkemedel. Icke-småcellig lungcancer LIBTAYO® som monoterapi är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som uttrycker PD-L1 (i ≥50 % av tumörcellerna), utan EGFR, ALK- eller ROS1-avvikelser och som har:

- lokalt avancerad NSCLC som inte är lämplig för definitiv kemostrålbehandling eller
- metastaserad NSCLC.

Kontraindikation: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Immunrelaterade biverkningar kan inträffa under behandlingen men också efter att behandlingen avslutats. Beroende på biverkningsgraden ska LIBTAYO® dosjusteras eller avbrytas och kortikosteroider administreras. Patienter som behandlas med LIBTAYO® måste få patientguiden och patientvarningskortet som ska hjälpa till att identifiera och rapportera symtom på biverkningar från behandlingen med LIBTAYO®. **Dosering:** Den rekommenderade dosen för LIBTAYO® är 350 mg var tredje vecka, givet som en intravenös infusion under 30 minuter. **Förpackning:** Injektionsflaska innehållande 7 ml (350 mg cemiplimab). För ytterligare säkerhetsinformation och övrig information se www.fass.se. **Kontaktuppgifter:** LIBTAYO® tillhandahålls av Sanofi AB, tel +46 8 634 50 00. Vid frågor om våra läkemedel kontakta infoavd@sanofi.com. Datum för senaste översyn av SPC: oktober 2021.

MAT-SE-2100978 (v 1.0) Okt 2021

SANOFI GENZYME | REGENERON

Sanofi och Regeneron samarbetar i ett globalt forsknings- och utvecklingsprogram samt med marknadsföringen av Libtayo® (cemiplimab).

© 2019 Sanofi AB and Regeneron Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved.

Sanofi AB I Box 30052 I 104 25 Stockholm I Telefon: 08-634 50 00 I infoavd@sanofi.com I www.sanofi.se I www.libtayo.se

Nationell strategi för svensk radioterapi

– *utdrag ur rapporten från januari 2020*

Rapporten är framtagen på uppdrag av Chefsrådet i svensk onkologi.
Projektgrupp: Björn Zackrisson, Umeå, Edvard Abel, Göteborg, Johan Reizenstein, Örebro, Kirsten Björnlinger, Lund, Mattias Hedman, Stockholm och Per Nodbrant, Jönköping, samt Kjell Bergfeldt, Skandionkliniken (projektstöd).

Strålbehandling är en av hörnstenarna i modern cancerbehandling och utgör den enda botande behandlingen för en stor andel patienter, exempelvis vid huvud-halscancer, barncancer och prostatacancer, samt i kombination med andra modaliteter (främst kirurgi och kemoterapi) vid ytterligare ett antal diagnoser. Närmare hälften av alla cancerpatienter är aktuella för strålbehandling och antalet förväntas öka, inte minst genom nya indikationer, exempelvis finns potential och lovande resultat som pekar på att strålbehandling kan ha plats i cancerbehandlingen i kombination med nya läkemedel.

Ändå finns data från den europeiska samarbetsorganisationen ESTRO som talar för att strålbehandling är underutnyttjad, att ännu fler patienter borde få tillgång till strålbehandling.

Trots dess betydelse och ljusa framtidsutsikter har det under många år funnits en växande oro för utvecklingen inom svensk strålbehandling. Vetenskapliga artiklar som jämfört forskningsaktiviteten inom området i olika länder har pekat på att Sverige halkar efter. Oron har gällt hur detta faktum ska påverka möjligheterna att ge en säker och högkvalitativ behandling till svenska patienter och har manifesterats i flera rapporter. Dessa rapporter har dock inte lett till att utvecklingen vänt, trots att behovet varit uppenbart:

Svensk strålbehandling behöver stärkas.

Mot denna bakgrund beslutade landets verksamhetschefer inom onkologi att tillsätta en expertgrupp med uppdrag att ta fram ett underlag med förslag på hur utvecklingen kan vändas, som förutom konkreta förslag också kan utgöra underlag för en samlad nationell strategi för utveckling av svensk strålbehandling.

I rapporten konstateras att kompetensutvecklingen inom svensk strålbehandling inte följt den allmänna utvecklingen på cancerområdet. När antalet patienter som diagnostiseras med cancer och som strålbehandlas för cancer nästan fördubblats sedan år 2000, har det totala antalet onkologer ökat med 133 procent, medan antalet högspecialiserade strålonkologer endast ökat med 20 procent.

Samma tendens ser man inom forskning och utveckling där exempelvis antalet publicerade vetenskapliga artiklar inom strålbehandling hamnat på efterkälken jämfört med andra länder.

För att vända utvecklingen behövs en samordnad nationell strategi för svensk strålbehandling, som inkluderar kompetensförsörjning och forskning/utveckling inom alla specialitetsområden.

Om inte utvecklingen kan vändas finns stor risk för allvarliga konsekvenser som kommer att drabba landets cancerpatienter i form av försämrad vårdkvalitet och patientsäkerhet.

Bristen på forskningsmeriterade strålonkologer kan också exemplifieras av att man vid Uppsala universitet och Akademiska sjukhuset under flera år försökt tillsätta en professur i klinisk strålbehandling. Trots att man annonserat och gjort omfattande sonderingar bland svenska strålonkologer har man inte kunnat hit-

Verzenios®
abemaciklib

på, på, på, ~~av~~, på
på, på, på, ~~av~~, på

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

Vid behandling av kvinnor med HR+, HER2- lokalt avancerad eller med metastaserad bröstcancer i kombination med aromatashämmare eller fulvestrant.

Om du önskar ta del av den senaste informationen om Verzenios, få inbjudningar till webbinar samt motta nyhetsbrev från Lilly Onkologi, skanna QR-koden eller besök www.lillypassport.se för att registrera din epostadress.

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

1. Verzenios (abemacklib) Produktresumé, www.fass.se
2. Spring LM, Wander SA, Zangardi M, et al. CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Current Controversies and Future Directions. Curr Oncol Rep. 2019; 21:25:1-9.

Eli Lilly Sweden AB
Box 721
169 27 Solna

PP-AL-SE-0127 05/2021

Lilly and Verzenios® are registered trademarks of Eli Lilly and Company.
© 2021 Eli Lilly and Company. All rights reserved.

Lilly

Risker och konsekvenser		
Ökat lidande: För patienterna innebär den utveckling vi ser idag en påtaglig risk för ökat lidande genom en ökad risk för biverkningar som kan undvikas och på sikt en försämrad överlevnad. **Jämlik vård:** Ojämlikheten i förutsättningar för att ge en optimal strålbehandling kommer att öka. **Resursslöseri:** Ur ett samhällsperspektiv kan konsekvenserna med dagens situation bli ett suboptimalt resursutnyttjande i sjukvården och försämrade möjligheter till teknikutveckling i nya och gamla företag. Något som ger svensk industri sämre förutsättningar, inte minst på exportmarknaden. **Sammanfattning: Patienter kommer att drabbas om den utveckling vi sett fram till idag inte kan vändas.** **Här är några av projektgruppens åtgärdsförslag:**		
Instans	**Förslag**	**Exempel på genomförande**
Regeringen	Ta ett större ansvar för utvecklingen inom strålbehandlingen	Ta fram en nationell strategi för att stärka svensk strålbehandling.
Regionala Cancercentrum	Säkerställ strålbehandlingens plats i vårdprogram och kvalitetsregister	Säkerställ att det finns strålkompetens i vårdprogramgrupper.
Enskilda regioner	Säkra kompetensförsörjning	Sätt mål att antalet strålonkologer ska öka som onkologin som helhet gjort, motsvarar cirka 100 fulltidstjänster med högspecialiserade strålonkologer framtill 2025.
Verksamhetschefer	Planera ST-utbildningen för att identifiera framtida strålonkologer	Tidig kontakt med strålbehandling under ST. Identifiera lämpliga strålonkologer som ges en längre placering. Övrigas strålplacering kan kortas.
Svensk Onkologisk Förening	Stöd till kompetensförsörjning inom cancervården	Erbjuda utbildning som tillgodoser behovet av fortbildning inom strålbehandling.
Cancerfonden	Medverka till en strategisk satsning för att stärka den kliniska forskningen inom strålbehandling	Finansiera sex kliniska forskningsmånader för 15 onkologer – till projekt inom klinisk strålbehandling.
		Finansiera en infrastruktur för klinisk forskning inom radioterapi.

ta en enda kandidat som uppfyller kriterierna för en professur. Utlysningen har nu ändrats till ett lektorat.

Utmaningar som strålbehandlingen står inför
- För få specialister med hög kompetens inom radioterapi
- Organiserad fortbildning inom radioterapi saknas för all personal
- Kompetensbrist – vi har en mycket smal bas med kompetens att leda och bedriva forskning och utveckling
- Kompetensbristen gäller inte enbart strålonkologer utan även andra specialistyrken knutna till forskningen.
- Forskningsfinansiering saknas för studier inom klinisk strålbehandling

Dessa utmaningar hänger ihop och påverkar varandra i en negativ spiral.

Strålsäkerhetsmyndigheten (SSM) publicerade 2016 en rapport som redan då beskrev den situation vi idag ser i förvärrad form. Cancerfonden beskriver i Cancerfondsrapporten (november 2019) att svensk cancerforskning tappar mark. Det finns också vetenskapliga artiklar som beskriver denna utveckling. Faktum är att redan 2003 skrev en grupp forskare inom svensk strålbehandling en artikel som redan då uttalar en oro för den utveckling som vi ser idag. Men trots dessa rapporter har inget hänt som lyckats vända utvecklingen.

Risker och konsekvenser med denna utveckling har i dessa rapporter bedömts som allvarliga.

EXPERTGRUPPENS TILLÄGGSFÖRSLAG

I anslutning till SSM-rapporten 2016 skrev den expertgrupp som medverkat (Björn Zackrisson, Lars E Olsson, Crister Ceberg, Anna Bäck, Gunilla Frykholm, Lennart Blomqvist och Mikael Johansson) ett eget förslag till hur en satsning på svensk strålbehandling skulle kunna utformas. Där betonar man att evidensbaserad behandling och klinisk forskning är nödvändiga för att upprätthålla en hög patientsäkerhet. Därför behövs ett massivt stöd för klinisk forskning inom svensk strålbehandling, både i form av administrativt stöd och forskningsfinansiering.

I expertgruppens förslag betonas vikten av att bygga vidare på de nationella strukturer som redan finns och som utgör den infrastruktur för klinisk forskning som existerar men är underdimensionerad.”

Extends both MFS *and OS* with MINIMAL DISRUPTION* to men's daily lives[1,2]

Men treated with NUBEQA + ADT vs ADT alone had:

- **40 MONTHS** median MFS[1]
- **31% LOWER RISK** of death[5]
- **FREQUENCY OF AEs COMPARABLE** to ADT alone[2]
- **NO INCREASE IN DISCONTINUATION** due to AEs[2]

* Median MFS: 40.4 months with NUBEQA + ADT vs 18.4 months ADT alone HR: 0.41 (95% CI, 0.34–0.50) P<0.001; Median OS: NR with NUBEQA + ADT and NR with ADT HR: 0.69 (95% CI, 0.53–0.88) P=0.003; Discontinuation due to AEs was 8.9% with NUBEQA + ADT vs. 8.7% with ADT.[1,2]

INDICATION: NUBEQA is indicated for the treatment of adult men with non-metastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC) who are at high risk of developing metastatic disease.[1]

ADT: androgen deprivation therapy; **AR:** androgen receptor; **MFS:** metastasis-free survival; **nmCRPC:** non-metastatic castration-resistant prostate cancer; **OS:** overall survival; **NR:** not reached; **AE:** adverse event.

References: 1. NUBEQA (darolutamide) SPC, 10/2020. 2. Fizazi K, Shore N, Tammela TL *et al*. N Engl J Med. 2019;380(13):1235–1246. 3. De Santis M, Steuber T. *ESMO Open* 2019;4:e000484. doi:10.1136/esmoopen-2018-000484. 4. TLV. (2021) Underlag för beslut om subvention – Nyansökan – NUBEQA. Dnr 2858/2020. 5. Fizazi K, Shore N, Tammela T *et al*. *N Engl J Med*. 2020;383:1040–1049.

NUBEQA® (darolutamid) 300 mg filmdragerade tabletter. ATC-kod: L02BB06 **R**, **(F)**. **Indikation:** NUBEQA är en androgenreceptorhämmare indicerad för behandling av vuxna män med icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) som löper hög risk för att utveckla metastaserad sjukdom. **Subvention gäller endast för denna indikation. Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne (laktos). Kvinnor som är eller kan bli gravida. **Varningar:** Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT intervallet. Män ska använda en mycket effektiv preventivmetod under behandlingen samt en vecka efter avslutad behandling. **Biverkningar:** (≥ 1/10) trötthet, minskat antal neutrofiler samt ökad mängd bilirubin och ASAT. Andra viktiga biverkningar (≥ 1/100, < 1/10) innefattar ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt, utslag, smärta och frakturer. **Datum för senaste översyn av SPC:** 10/2020. För ytterligare information, pris samt före förskrivning vänligen läs produktresumé på fass.se.**Kontaktuppgifter:** Bayer AB, Box 606, 169 26 Solna, tel: 08-580 223 00.▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket.

PP-NUB-SE-0033-1 April 2021

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

NUBEQA® (darolutamide) 300 mg tablets

PP-NUB-SE-0078-1 Oktober 2021 NUBS0017 – Bilbo

”Ett stort problem att vi i Sverige

– Vi håller näsan över vattnet, men trots att nästan 30 000 cancerpatienter får strålbehandling varje år finns det bara omkring 60–70 strålonkologer i landet, och tillväxten är låg. Maskiner står stilla idag på sjukhusen på grund av brist på personal och strålningsforskningen är eftersatt sedan länge, säger Kjell Bergfeldt, tidigare verksamhetschef på Skandionkliniken och medförfattare till ”larmrapporten” Nationell strategi svensk radioterapi som kom förra året (se sammanfattning på sid 76).

Gynonkologen Kjell Bergfeldt, som också är en av initiativtagarna till en nybildad strålonkologisk förening, vill inte skrämmas – men i likhet med många andra experter varnar han för att svenska cancerpatienter riskerar att få sämre behandling om strålterapi inte prioriteras, både kliniskt och vetenskapligt.

– Att det råder brist på strålonkologer har varit känt sedan länge. Både SBU och Strålskyddsmyndigheten har påtalat problem med kompetensförsörjningen. Det finns för få högspecialiserade strålonkologer idag och det gäller även strålsjuksköterskor och sjukhusfysiker.

"Strålbehandling är något som är på väg in, inte ut. Den negativa utvecklingen inom området måste vändas", säger gynokologen Kjell Bergfeldt, tidigare verksamhetschef på Skandionkliniken.

Foto: Bosse Johansson

saknar starka forskningsmiljöer"

Att Sverige ligger efter internationellt när det gäller strålningsforskning illustreras kanske bäst av antalet publicerade vetenskapliga artiklar.

– Mellan 2001 och 2015 har det varit en 100-procentig ökning av antalet artiklar i till exempel Danmark och Nederländerna. Från att ha varit världsledande på området är ökningen i Sverige under samma period endast 15 procent, konstaterar han och tillägger att det idag saknas starka förespråkare för strålforskning.

SVÅRT TILLSÄTTA PROFESSURER

– I Danmark finns det 15 professorer i ämnet. Sverige har fyra och det är mycket svårt att tillsätta nya vilket man kan läsa om i vår rapport.

– Det är som om strålning har gått under radarn de senaste åren. Starka forskningsmiljöer saknas i Sverige, men för att nå framgångar, höga toppar, inom forskningen behövs det också en bred bas. Om forskningen släpar efter innebär det att det tar lång tid att implementera nya behandlingar. Vi skulle också behöva stärka vårt idag närmast obefintliga internationella samarbete för att utveckla forskningen, betonar Kjell Bergfeldt, som under flera år var verksamhetschef på Skandionkliniken i Uppsala, landets enda protonstrålningsklinik.

Han tycker att Cancerfonden har varit föredömligt tidigt ute med sin stora satsning på strålningsforskning på totalt 60 miljoner och fellowships.

"Det är som om strålning har gått under radarn de senaste åren. Starka forskningsmiljöer saknas i Sverige, men för att nå framgångar, höga toppar, inom forskningen behövs det också en bred bas. Om forskningen släpar efter innebär det att det tar lång tid att implementera nya behandlingar.

HOPPAS PÅ KRAFT I NY FÖRENING

– Det gäller att visa framtida läkare och forskare att strålning är något som är på väg in, inte ut. Strålbehandling är en mångövdad verksamhet med många olika tekniker som utvecklas snabbt och det är inte minst ett viktigt verktyg i precisionsmedicin. Att inkludera strålonkologer i alla multidisciplinära team borde vara en självklarhet, säger Kjell Bergfeldt som hoppas att den nya strålonkologiska föreningen ska vara den kraft som behövs för att vända den negativa utvecklingen inom svensk strålbehandling.

Rapporten Nationell strategi för svensk radioterapi som blev klar i januari 2020 har redan lett till flera förändringar.

– Chefsrådet, RCC och de professionella föreningarna har startat ett projekt där man tillsammans arbetar för att vända utvecklingen och säkra klinisk och akademisk kompetensförsörjning. Bland annat har man tagit fram ett förslag om att strålbehandling ska vara en del av regeringens särskilda cancersatsning 2022.

– Kommunalförbundet Avancerad Strålbehandling, som driver Skandionkliniken, stöder också projektet, säger Kjell Bergfeldt.

Gläds åt stora anslag från Cancerfonden

”Strålbehandling verkar tappa status och vi är för få forskare på området”

Trots att hälften av alla cancerpatienter idag behandlas med strålning är forskningen på området eftersatt i Sverige. Ett undantag är dock Eva Forssell-Aronsson, professor i medicinsk strålningsfysik i Göteborg. Hennes forskning om målsökande radioaktiva läkemedel har fått stora anslag från Cancerfonden och nyligen fick hon 13 miljoner kronor av Lundbergsstiftelsen.

– Tyvärr tycks strålbehandling ha tappat status. Vi är för få forskare inom området. Många tror felaktigt att denna behandlingsform är på väg ut, säger hon.

Eva Forssell-Aronsson, som utnämndes till professor i radiofysik för 21 år sedan, kunde i sina yngre dagar inte riktigt bestämma sig för vilken yrkesbana hon skulle välja. Därför valde hon två – både teknik och medicin – och blev sjukhusfysiker.

– Jag var intresserad av fysik, medicin och teknik och läste till civilingenjör på Chalmers innan jag började på läkarlinjen och så småningom sjukhusfysikerprogrammet.

Hon gick inte klart läkarutbildningen eftersom hon efter bara två år istället valde att bli sjukhusfysiker på grund av att hon kom med i ett spännande, tvärvetenskapligt forskningsprojekt om radioaktiva läkemedel. Ett forskningsområde som hon sedan dess framgångsrikt har utvecklat och ägnat 35 år av sitt liv åt.

Hennes idag högaktuella forskning handlar om precisionsstrålning, att med hjälp av radioaktiva målsökande läkemedel som sprutas in i kroppen bekämpa tumörer oavsett var de sitter.

SKONAR FRISKA CELLER

– Det är en icke invasiv behandlingsform som skonar friska celler eftersom molekylen som bär den radioaktiva atomen känner igen cancercellerna och binder främst till dessa. En annan fördel är att även spridda metastaser kan nås med radiofarmaka, förklarar Eva Forssell-Aronsson, som huvudsakligen forskar om hormonkänsliga eller hormonproducerande tumörer, till exempel neuroblastom hos barn.

– Men eftersom cancerdiagnoserna är så många finns det mycket kvar att göra inom vårt forskningsområde. Vi har ännu inte tillräcklig kunskap om hur mycket strålning frisk vävnad tål med denna inre bestrålning och vilka biverkningar som kan uppstå.

Professor Eva Forssell-Aronssons forskning om målsökande radioaktiva läkemedel stöds av både Cancerfonden och Lundbergsstiftelsen. ”Vi är självklart mycket tacksamma över dessa anslag, men strålningsforskning är ett eftersatt område i Sverige idag”, konstaterar hon.

Foto: Magnus Gotander

Förra året beviljades hennes translationella forskning ett treårigt anslag på drygt fem miljoner av Cancerfonden, som nu satsar stort på strålningsforskning – ett eftersatt område idag.

– Vi är mycket tacksamma för detta stöd. Cancerfonden är en finansiär som verkligen har förstått problematiken, att det gäller att vända synsättet på vårt forskningsområde och stimulera fler ansökningar. Det finns en okunskap om strålning idag hos dem som delar ut anslag, många verkar tro att det inte behövs någon strålningsforskning. Att radioterapi är ett farligt och hemskt område som är på väg ut och att det är mycket enklare att behandla cancersjuka med läkemedel.

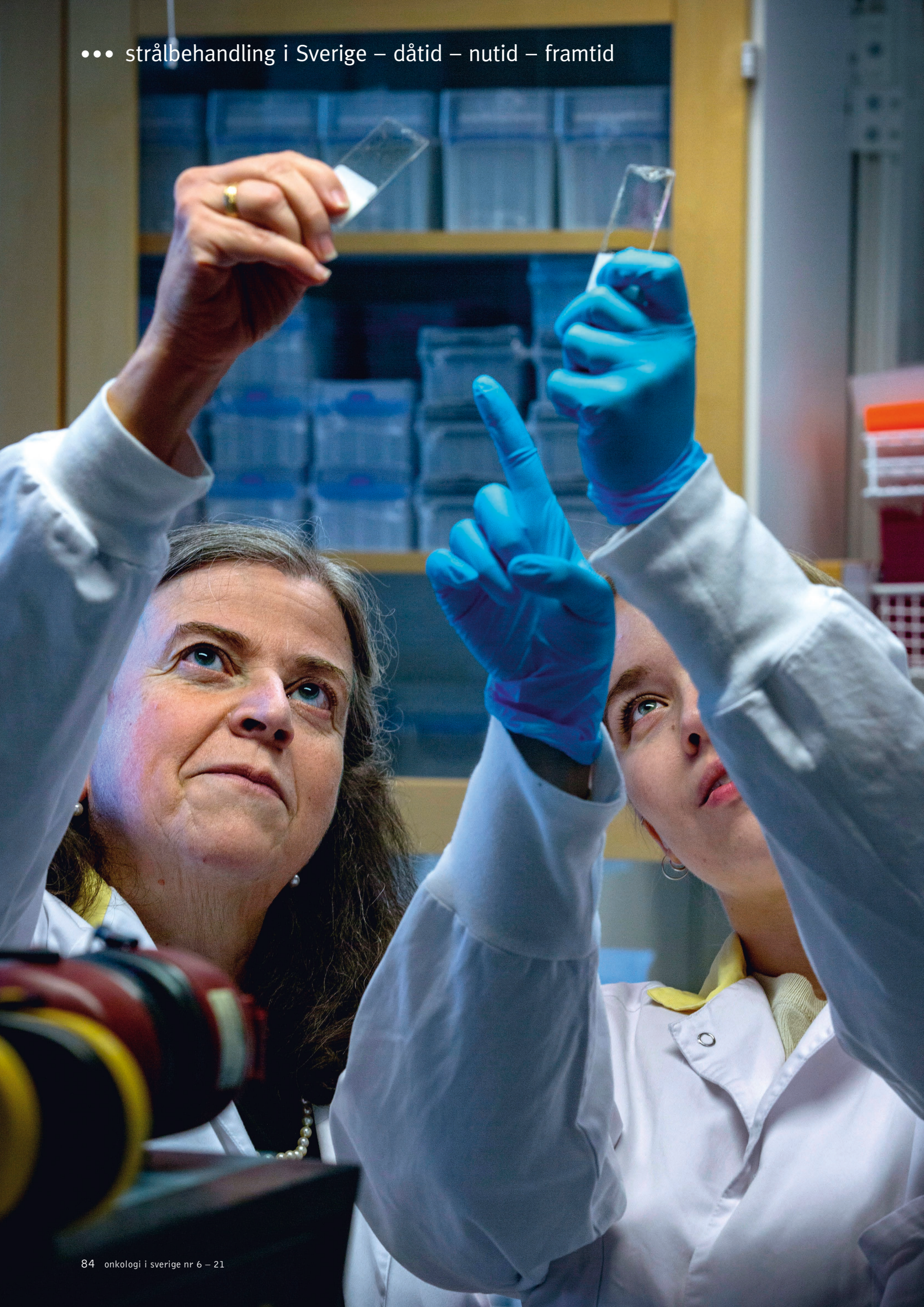
BARA EN DAGS UTBILDNING

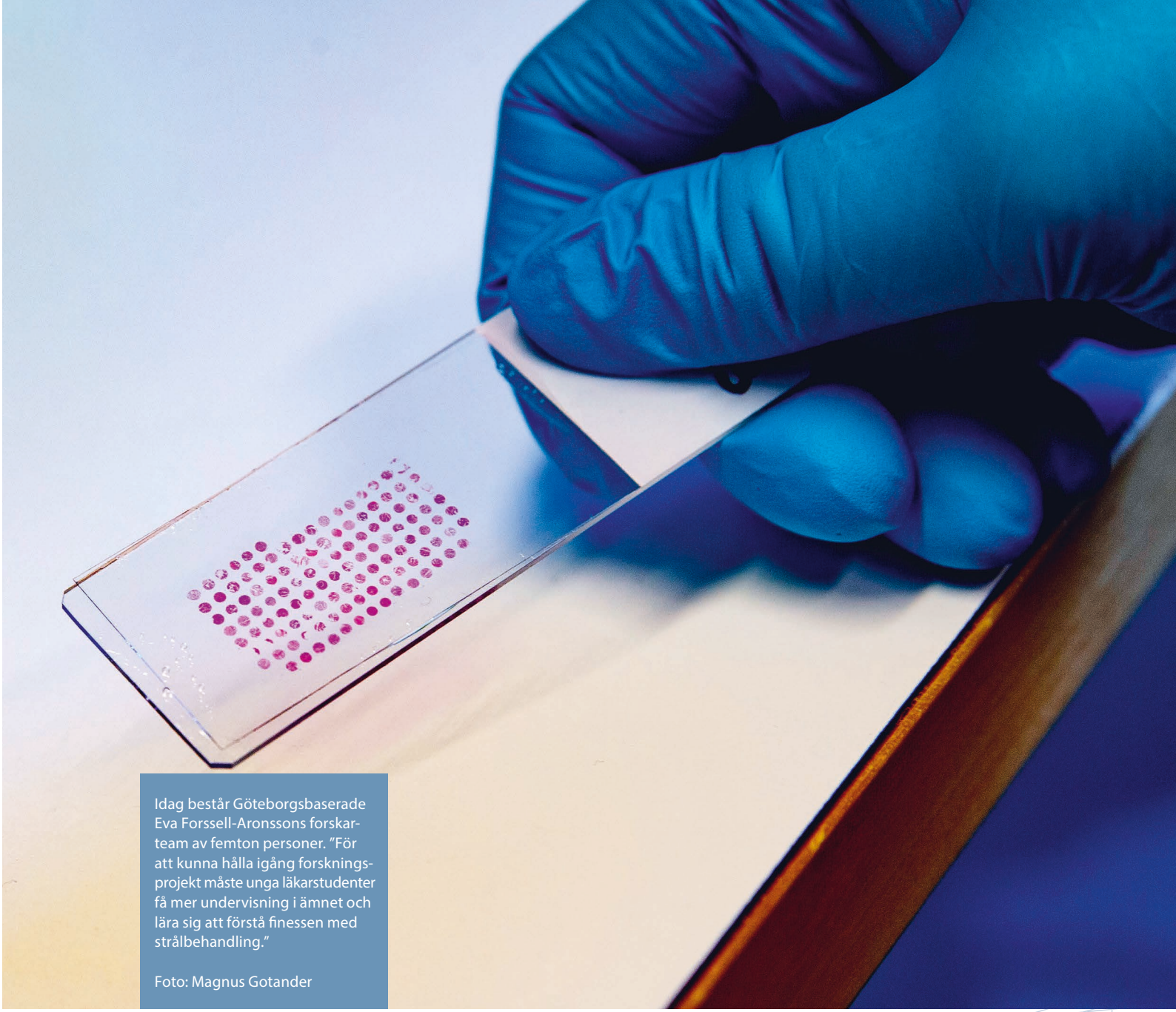
Med tanke på att det har gått 122 år sedan den första cancerpatienten i Sverige botades med hjälp av enbart röntgenstrålning tycker hon att det är anmärkningsvärt att ämnet strålbehandling knappt ges något utrymme alls på läkarlinjen.

– Inte så konstigt att det numera råder brist på strålningsonkologer med tanke på att det handlar om högst en dags undervisning. Unga läkarstudenter får inte riktigt möjlighet att förstå finessen med strålbehandling. För att kunna upprätthålla löpande forskningsprojekt måste de unga läkarna komma in tidigt, säger hon och berättar att hennes forskarteam idag består av ungefär 15 personer.

Hon trivs bra med att arbeta med ett ben i klinik och ett i preklinik, men säger att det inte är lätt att genomföra nya kliniska studier idag, studier som till exempel kan generera nya kombinationsbehandlingar.

– Vi har ett bra internationellt samarbete men från att en gång ha legat i topp när det gäller strålningsforskning har





Idag består Göteborgsbaserade Eva Forssell-Aronssons forskarteam av femton personer. ”För att kunna hålla igång forskningsprojekt måste unga läkarstudenter få mer undervisning i ämnet och lära sig att förstå finessen med strålbehandling.”

Foto: Magnus Gotander

Sverige halkat efter de senaste åren. Det kan leda till att svenska cancerpatienter kanske inte kan erbjudas de allra senaste behandlingarna framöver. Mer forskning och kompetensutveckling inom strålningsvetenskap är absolut nödvändigt för att vi ska kunna stärka vår position på området.

ANSLAG TILL UTRUSTNING

En glädjande nyhet för Eva Forssell-Aronsson och hennes forskarteam var det utrustningsanslag på 13 miljoner kronor som de fick av Lundbergsstiftelsen i höstas.

– Pengarna ska användas för att köpa en kombinerad magnet- och positronkamera. Genom att kombinera MR som ger anatomiska bilder och PET som ger funktionella bilder går det att få fram mycket information samtidigt från samma undersökning. Den nya kameran är också lättare att använda och ger bilder med högre prestanda. Vi kommer att använda den för att studera effekter av strålbehandling på tumörer och frisk vävnad, säger hon och tillägger att kameran kommer att vara tillgänglig även för andra forskargrupper.

”Det multidisciplinära samarbetet har halkat efter teknisk utveckling”

Professor Lennart Blomqvist, forskningsgruppledare i diagnostisk radiologi vid Karolinska Institutet, är i sig ett levande exempel på den utveckling svensk radiologi har genomgått. Han håller en Gösta Forssell-professur (se artikel om historik), arbetar med precisionsmedicin (nutid) och använder allt oftare AI som bilddiagnostiskt hjälpmedel (framtid).

Tekniken utvecklas rekordsnabbt men forskningen och utvecklingen av det multidisciplinära samarbetet är tyvärr inte ikapp. Implementeringen av nya tekniker skulle kunna gå snabbare, konstaterar han och efterlyser mer helikopterseende och mindre tunnelseende bland de som har möjlighet att påverka framtiden.

Lennart Blomqvist, har gått den ”långa vägen” som det heter. Han började sin medicinska karriär som underläkare efter läkarlegitimation 1987, blev radiolog 1992 och fick sin första professur 2008.

– Det har varit en lång resa som nu har varat över 35 år. Orsaken till att jag en gång valde att bli röntgenläkare var att det är en så positiv och stimulerande verksamhet. Patienterna VILL bli undersökta och de känner sig omhändertagna när de blir ordentligt undersökta. Det är fantastiskt att ha fått vara en del av en verksamhet som förändras så snabbt.

Det starka engagemanget för yrket och patienternas väl och ve finns kvar, men nu var det längesedan Lennart Blomqvist arbetade dagligen direkt med patienter. Han skrev sin avhandling om MRT (magnetresonanstomografi) av ändtarmstumörer och har därefter specialiserat sig inom cancerrelaterad bilddiagnostik, särskilt inom bäckenregionen.

> ***För att kunna förstå vad som händer och inte fastna i tunnelseendet krävs en kombination av multiprofessionell samverkan och mod, men det gäller också att vara lyhörd och ödmjuk inför sin egen betydelse, oavsett yrkesroll och position.***

PLATTFORM FÖR SAMARBETE

Hans nuvarande forskning handlar bland annat om att utveckla en ny interaktiv web-baserad plattform för samarbete mellan radiologer – i utbildning, forskning och som kliniskt hjälpmedel. Han är också forskningsansvarig för den nya bilddiagnostiska modaliteten PET/MR på Karolinska Universitetssjukhuset.

Utöver medverkan i olika vårdprogram leder han även nationella utbildningsinsatser i grovtarmsdiagnostik och inom ramen för PCM (Personalized Cancer Medicine) leder han gruppen för den avbildande diagnostikdelen.

– Det finns en diskrepans mellan den snabba tekniska utvecklingen, den ökade komplexiteten och den ekonomi-

Professor Lennart Blomqvist, som bland annat leder en forskningsgrupp i diagnostisk radiologi vid Karolinska Institutet, efterlyser mer multidisciplinär samverkan. ”Om man involverar radiologer och nuklearmedicinpersonal i vårdprocessen ökar kunskapen inom alla discipliner.”

Foto: Pär Olsson

Personligen tycker jag att multidisciplinära diskussioner om patientfall är mycket stimulerande. Denna typ av teamsamverkan måste fortsätta att utvecklas eftersom detta inte bara har betydelse för enskilda patienter utan även är grunden för mycket utbildning och klinisk forskning.

styrda sjukvårdens förutsättningar. För att kunna förstå vad som händer och inte fastna i tunnelseendet krävs en kombination av multiprofessionell samverkan och mod, men det gäller också att vara lyhörd och ödmjuk inför sin egen betydelse, oavsett yrkesroll och position.

RADIOLOGI HAR EN NYCKELROLL

– Om man involverar radiologi och nuklearmedicinpersonal i vårdprocessen, genom till exempel multidisciplinära konferenser och vårdprogramarbete, ökar kunskapen inom alla discipliner. Då blir det lättare att förstå orsakerna till långa väntetider för vissa undersökningar, säger han och fortsätter:

– Radiologi är en servicespecialitet för både klinik och forskning men har en nyckelroll i klinisk forskning och cancerpatientens vårdkedja. Personligen tycker jag att multidisciplinära diskussioner om patientfall är mycket stimulerande. Denna typ av teamsamverkan måste fortsätta att utvecklas eftersom detta inte bara har betydelse för enskilda patienter utan även är grunden för mycket utbildning och klinisk forskning.

BEHÖVS SATSNING PÅ FORSKNING

I vården idag råder det inte bara brist på strålonkologer utan även på radiologer och patologer. För att kunna möta de framtida behoven och hänga med i den nya tekniken behövs en större satsning på forskning, betonar han.

– Vi befinner oss nu i en övergångsfas när det gäller implementering av AI inom bilddiagnostik både inom radiologi och patologi. AI är ett mycket viktigt nytt verktyg som kommer att användas allt mer inom bland annat precisionsmedicin, men de riktigt stora framstegen har inte nått klinisk tillämpning ännu, säger Lennart Blomqvist, som också är ordförande för svensk Förening för Gastrointestinal och abdominell radiologi, och tycker det är bra att det ökade intresset för radiologi har lett till att det har bildats flera nya delföreningar för att stimulera till särskilda kompetenser inom olika radiologiområden.

Två föreningar verksamma på området

Sedan september i år finns det två olika föreningar för verksamma inom och intresserade av strålbehandling i Sverige.

Äldst är BHFS, Branschhistorisk Förening för Strålbehandling, där Hans Dahlin är ordförande. Föreningen har trots pandemin varit aktiv under året med bland annat ett uppskattat föredrag kring tumördiagnostikens utveckling från 80-talet och framåt. BHFS, som har omkring 50 medlemmar, har även etablerat ett stort arkiv över historiska, vetenskapliga och företagsrelaterade dokument. Man har också en sändlista på över 250 potentiella intressenter i Sverige. Intresset är stort både från såväl äldre som idag verksamma kliniker och företagsrepresentanter, och föreningen förväntar sig en ökning av medlemsantalet under kommande verksamhetsår.

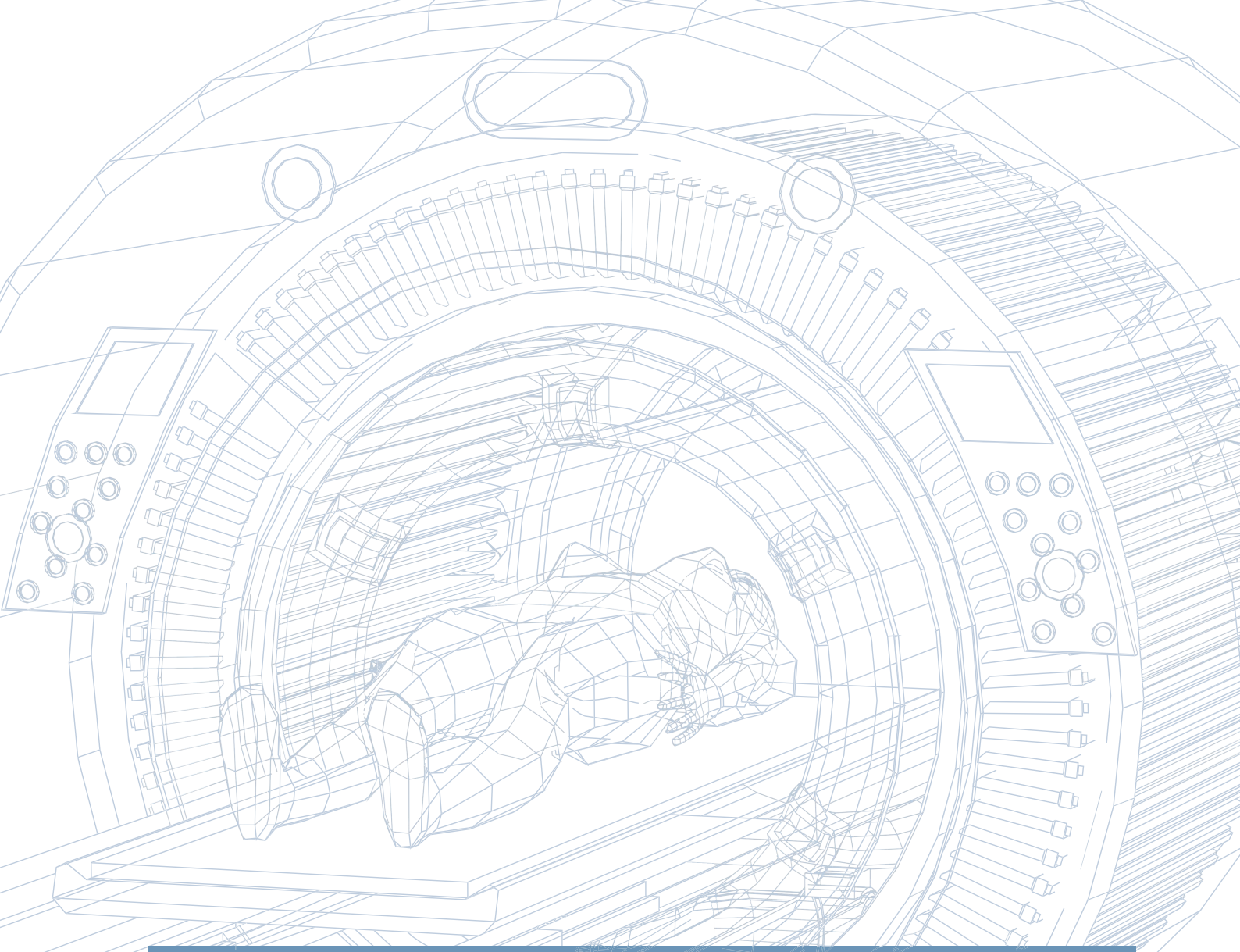
I september 2021 bildades en ny strålonkologisk förening via ett digitalt möte som ersatte det strålningsmöte som var planerat på de inställda Onkologidagarna i Uppsala. Huvudpunkten på mötet, där 80 personer deltog, var att bilda en multiprofessionell förening för att driva utvecklingen inom svensk strålbehandling.

En interimsstyrelse är tillsatt med uppdraget att leda uppbyggnaden av föreningen det första året. Ordförande är Silke Engelholm, verksamhetschef för den samlade onkologiska vården vid universitetssjukhuset i Lund.

Bakgrunden till starten av den nya föreningen är den uttalade kliniska och vetenskapliga kompetensbristen inom svensk strålbehandling.

Föreningen ska samverka med en rad olika aktörer inom cancervården, patientföreträdare, industri och forskningsfinansiärer och driva frågor om forskning, utbildning, kompetensförsörjning och resurstilldelning.

Målet är att svensk strålbehandling ska uppnå kvalitet och kunskapsbildning i nivå med ledande länder i Europa.



Nationella vårdkompetensrådet:

Resursslöseri som vi behöver få bukt med

Många som arbetar med strålbehandling anser att ämnet ges för litet utrymme på läkarprogrammet vilket gör det svårt att få unga läkare och blivande forskare att tidigt intressera sig för strålonkologi.

Så här kommenterar professor Ann-Marie Wennberg Larkö, ordförande för Nationella vårdkompetensrådet och sjukhusdirektör på Sahlgrenska Universitetssjukhuset, situationen:

– Nationella vårdkompetensrådet publicerade i våras statistikbaserade flödesbeskrivningar för yrkesgruppen läkare där vi kunde konstatera att tiden för att bli specialistläkare har ökat. Det är ett resursslöseri som vi behöver få bukt med eftersom det råder brist på specialistläkare inom flertalet inriktningar, däribland strålonkologer.

TEXTER TEMA STRÅLBEHANDLING NUTID OCH FRAMTID:
EVELYN PESIKAN
FRILANSJOURNALIST OCH MEDICINSK SKRIBENT

Antibiotika ger ökad högersidig tjocktarmscancer

Det finns ett tydligt samband mellan att äta antibiotika och att få en ökad risk att drabbas av cancer i tjocktarmen inom de närmaste fem till tio åren. Det kan nu forskare vid Umeå universitet slå fast efter en studie av 40 000 cancerfall. Antibiotika påverkar bakteriefloran i tarmen, vilket tros vara en orsak till den ökade cancerrisken.

”Resultaten understryker att det finns flera skäl att vara restriktiv med antibiotika”, skriver här **Sophia Harlid** och **Bethany Van Guelpen**, cancerforskare vid Umeå universitet.

Tjock- och ändtarmscancer är en cancerform som är starkt kopplad till livsstil, och incidensen har under många år varit ökande. Vikten av att upptäcka tjock- och ändtarmscancer tidigt är tydligt belagd, men behovet av att bättre förstå den underliggande etiologin, samt vilka riskfaktorer som påverkar och hur vi kan förändra dem för att effektivt minska ökningen, är fortfarande en angelägen prioritering.

Bland de påverkbara riskfaktorer som anses välbelagda när det gäller tjock- och ändtarmscancer ses framförallt faktorer kopplade till en stillasittande livsstil och övervikt/fetma med hög konsumtion av rött och processat kött och låg konsumtion av fibrer (framförallt från frukt och grönt). Bakteriesammansättningen i tarmen tros vara ytterligare en viktig faktor. Vi vet till exempel att bakteriefloran hos individer med tjock- och ändramscancer skiljer sig från floran hos friska, men däremot har det varit svårt att veta om det är

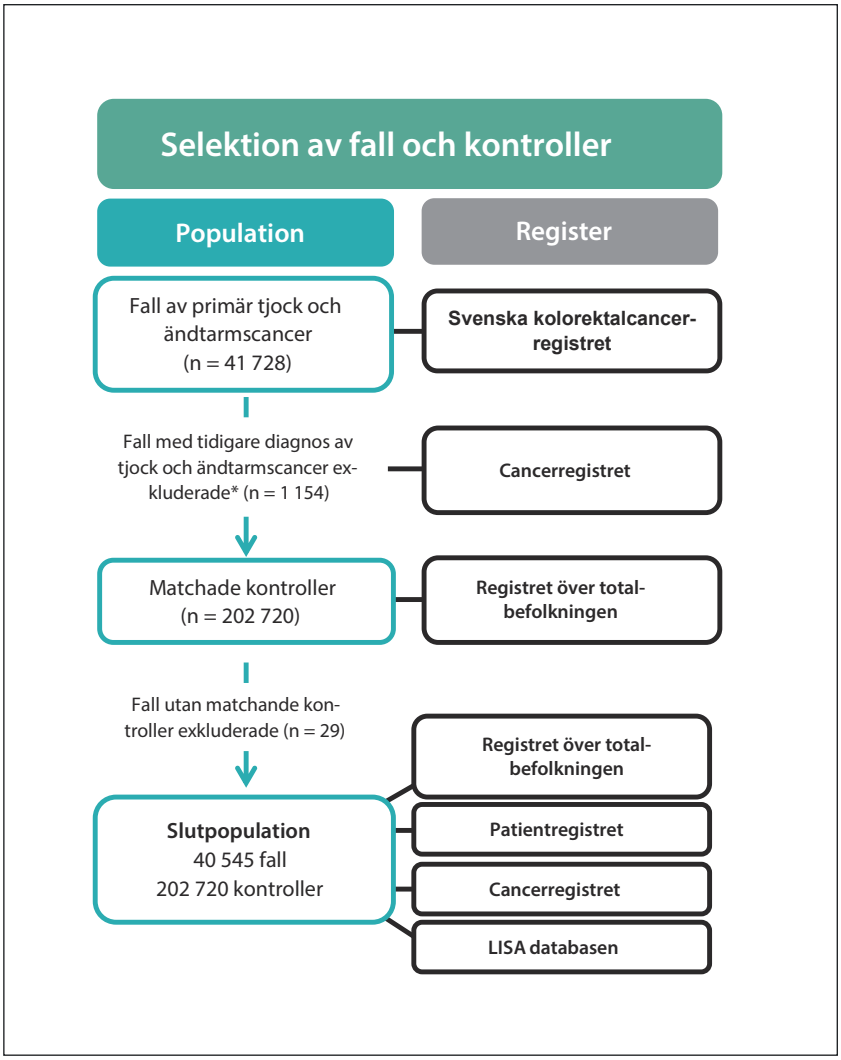
risk för

bakterierna som skapar en miljö som främjar tumörutveckling, eller om det är tumörens inverkan på mikromiljön som attraherar eller underlättar för vissa typer av bakterier.

ÄNDRAD BAKTERIESAMMANSÄTTNING

Antibiotikaanvändning är en faktor som tydligt kan kopplas till förändrad bakteriesammansättning i tarmen[1]. Ett flertal studier har tidigare undersökt den direkta kopplingen mellan tarmcancerrisk och antibiotikaanvändning, men de flesta har varit relativt små och haft svagheter, till exempel avsaknad av detaljerad information om cancerns lokalisation eller stadium och stor generalisering av de olika antibiotikagrupperna[2-4]. Vi genomförde därför en svensk registerstudie för att undersöka möjliga associationer mellan antibiotikaanvändning och risken att senare bli diagnostiserad med tjock- eller ändtarmscancer. Information insamlades från framförallt svenska kolorektalcancerregistret, registret över totalbefolkningen och läkemedelsregistret[5]. Denna studie var möjlig att genomföra då läkemedelsregistret vid studiens start hade funnits i över tio år, vilket gav oss tillräckligt lång uppföljningstid för att kunna identifiera möjliga effekter av antibiotikaanvändning.

För att utvärdera antibiotikas effekt på risken att utveckla tjock- och ändtarmscancer använde vi oss av en matchad fall-kontroll-design. Via svenska kolorektalcancerregistret identifierades alla individer med primär tjock- och ändtarmscancer som insjuknat mellan 2010 och 2016. För varje fall valdes fem slumpmässiga kontroller ut från registret över totalbefolkningen. Kontrollerna matchades till fallen baserat på ålder, kön och län. Alla kontroller var fria från cancer vid sitt respektive falls diagnosdatum. För den färdiga studiepopulationen (bestående av 40 545 fall och 202 720 kontroller) samlades data in på läkemedelsanvändning, socioekonomiska faktorer, samt utnyttjande av specialistvård och sjukhusinläggningar (Figur 1).



Figur 1. Flödesschema över selektion av fall och kontroller samt registeruttag.
* SCRCR startade 1995 för rektalcancer och 2007 för tjocktarmscancer, fall som fått diagnos före detta kan därmed felaktigt ha klassats som primära även om det egentligen rört sig om ett återfall.

I våra första analyser såg vi en tydlig riskökning för tjock- och ändtarmscancer bland de patienter som använt antibiotika under studieperioden jämfört med de som inte använt antibiotika. Risken ökade också med ökande användning.

KLASSIFICERING AV ANTIBIOTIKA

Antibiotikaanvändning klassificerades baserat på total användningstid under studieperioden, som varade från starten av läkemedelsregistret (juli 2005) till och med varje falls diagnosdatum. För kontrollerna användes tiden till deras respektive falls diagnosdatum. Vi delade upp deltagarna i fem grupper: Ingen antibiotika under perioden, låg konsumtion (1–10 dagar, motsvarande ungefär ett till två typiska recept), medelhög konsumtion (11–60 dagar), hög konsumtion (61–180 dagar) samt mycket hög konsumtion (>180 dagar). Sedan använde vi oss av en statistisk analys som tar hänsyn till matchningen mellan fall och kontroller, konditional logistisk regression, för att beräkna oddskvoter och konfidensintervall

NÄR DET GÄLLER RISKEN FÖR ÅTERFALL I BRÖSTCANCER VILL PATIENTEN HA ALLT SKYDD HON KAN FÅ

nerlynx®
(neratinib)

NERLYNX® är avsett för utökad adjuvant behandling av vuxna patienter med hormonreceptorpositiv HER2-överuttryckt/förstärkt tidig bröstcancer och som har avslutat trastuzumab-baserad adjuvant behandling för mindre än ett år sedan.[1]

1. NERLYNX Summary of Product Characteristics.

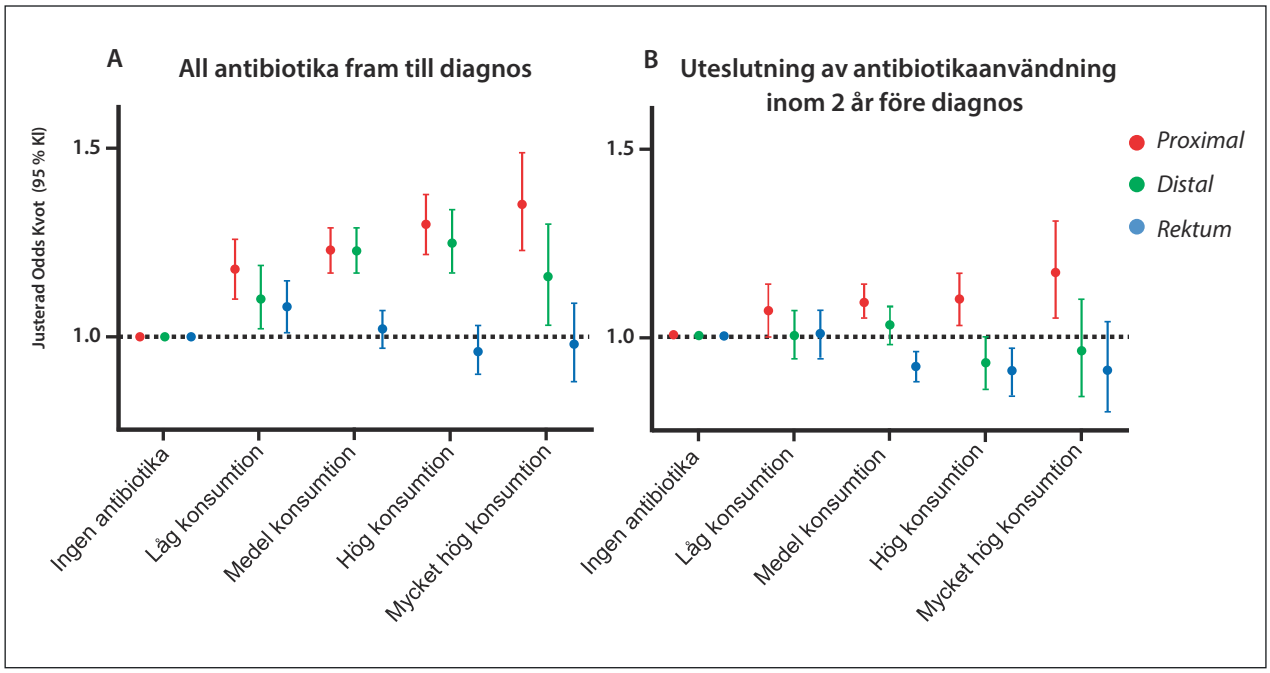
▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning

Nerlynx® (neratinib), Farmakoterapeutisk grupp: Human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (HER2) tyrosinkinashämmare, L01EH02, Filmdragerad tablett 40 mg, Rx,F
Indikation: Nerlynx är avsett för utökad adjuvant behandling av vuxna patienter med hormonreceptorpositiv HER2-överuttryckt/förstärkt tidig bröstcancer och som har avslutat trastuzumab-baserad adjuvant behandling för mindre än ett år sedan.
Varningsföreskrifter: Neratinib metaboliseras främst av CYP3A4 och är ett P-gp-substrat. Läs avsnitten om kontraindikationer, varningar och försiktighet samt interaktioner innan förskrivning. Nerlynx är kontraindicerat vid gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C). Samtidig administrering av neratinib med grapefrukt/granatäpple eller med protonpumpshämmare rekommenderas inte. Nerlynx bör inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med neratinib. För dosering, uppgift om förpackning och priser, samt mer information se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén: 2021-09-02.
Om du vill rapportera en biverkan eller oönskad händelse, kontakta biverkningsenheten på Pierre Fabre Pharma Norden AB. Telefon: 08-625 33 50. Postadress: Karlavägen 108, 115 26, Stockholm, Sweden. vigilancenorden@pierre-fabre.com.

Pierre Fabre
Pharma Norden AB

Pierre Fabre Pharma Norden AB, Karlavägen 108 ; Plan 9, 115 26 Stockholm, Sweden
Tel: +46 8 625 33 50, vigilancenorden@pierre-fabre.com

SE/NER/09/21/0008 oktober 2021



Figur 2. Risk för tjock- och ändtarmscancer uppdelat efter lokalisation i tarmen (proximal, distal eller rektum). A) All utskriven antibiotika är inkluderad, B) Endast antibiotika utskriven minst 2 år före diagnos är inkluderad.
Alla analyser är justerade för socioekonomiska faktorer, nyttjande av specialistsjukvård samt inläggningar på sjukhus.
KI: Konfidensintervall

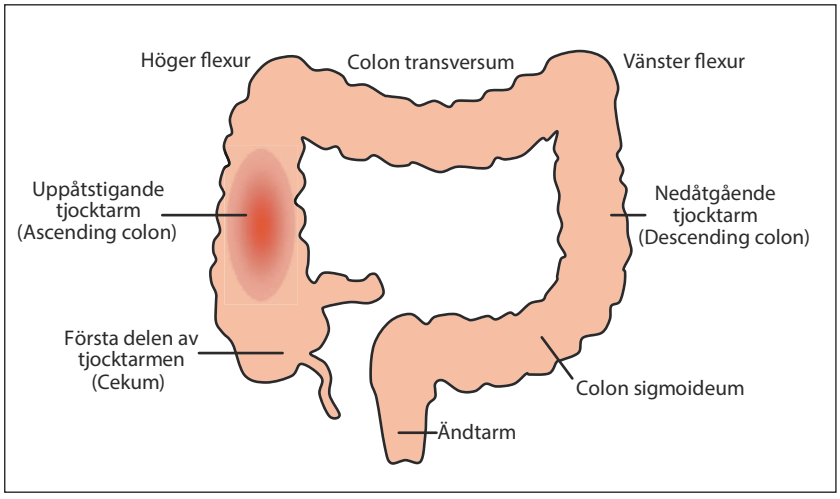
inom varje grupp. Alla analyser justerades för socioekonomiska faktorer och nyttjande av sjukvård före diagnos. Vi delade även upp cancern efter tumörens lokalisation i tarmen för att först skilja på högersidig (proximal) tjocktarmscancer, vänstersidig tjocktarmscancer och ändtarmscancer, samt senare även mer detaljerad lokalisation.

SÅG TYDLIG RISKÖKNING

I våra första analyser såg vi en tydlig riskökning för tjock- och ändtarmscancer bland de patienter som använt antibiotika under studieperioden jämfört med de som inte använt antibiotika. Risken ökade också med ökande användning. Dock kan individer som insjuknat i tjock- och ändtarmscancer, på grund av sin ännu odiagnostiserade cancer, ha fått antibiotika utskrivet oftare under perioden närmast deras diagnos jämfört med personer som inte fick cancer. För att ta hänsyn till denna så kallade revers-kausalitet genomförde vi ett känslighetstest där all antibiotikaanvändning inom två år före diagnos uteslöts. Då var kopplingen mellan antibiotika och cancerrisk inte längre signifikant. Däremot kvarstod risken för högersidig (proximal) tjocktarmscancer. För rektalcancer sågs nu en svagt minskad risk (Figur 2). Vid en ännu mer detaljerad indelning av tarmen fann vi att den ökade risken framförallt var koncentrerad till den uppåtstigande delen av tjocktarmen, colon ascendens (Figur 3).

SKILLNADER MELLAN MÄN OCH KVINNOR

Vi delade även upp analyserna både mellan olika former av antibiotika och mellan män och kvinnor för att kunna bedöma om risken skilde sig baserat på detta. När det gällde olika typer av antibiotika fann vi att framförallt kinoloner, sulfonamider och trimetoprim tycktes öka risken, men skillnaderna mellan olika antibiotikasorter var generellt små. Vi såg även heller inga starka skillnader mellan antibiotika som främst påverkar aeroba bakterier jämfört med de som påverkar både aeroba och icke-aeroba bakterier. När det gäller skillnader mellan män och kvinnor såg vi dock tydliga skillnader i risk,



Figur 3. Detaljerad indelning av tjocktarmen. När tjocktarmen delades in ytterligare fann vi att antibiotika framförallt ökade risken för cancer i den uppåtstigande delen av tarmen (markerad på bilden).

VÅRA LUNGOR

Det handlar om överlevnad –
tillsammas kan vi rädda liv.

Varje år får cirka 4000 svenskar beskedet att de har lungcancer.[1] Prognosen för överlevnad har förbättrats de senaste tio åren men trots det är lungcancer fortfarande den cancerform som flest dör av.[2] 5-årsöverlevnaden på 17 procent för män och 24 procent för kvinnor är långt ifrån tillfredsställande.[3] Tillsammans kan vi genom forskning och utveckling förändra situationen.

– Tillsammans kan vi rädda liv.

AstraZeneca

www.astrazenecaconnect.se

Referens 1-3: Cancer i siffror 2018, Socialstyrelsen och Cancerfonden.

SE-6753-06-20-ONC

framförallt för ändtarmscancer. Här var den skyddande effekten som vi tidigare observerat i den icke-stratifierade analysen begränsad till kvinnor. Riskökningen i högra sidan av ändtarmen återfanns hos båda könen, men var något mer uttalad hos män. Ingen skillnad i risk sågs för vänstersidig tjocktarmscancer.

En av studiens underliggande hypoteser är att antibiotika ökar risken för tjocktarmscancer genom att påverka bakteriesammansättningen i tarmen. Dock kan observationsstudier, som denna, inte ge några direkta svar på om det finns orsakssamband mellan antibiotikaanvändning, ändrad mikroflora, och ökad cancerrisk. Vi testade istället om vi indirekt kunde stärka denna hypotes genom att analysera data från individer som använt ett antibakteriellt medel för att förebygga urinvägsinfektioner (methenamine hippurate), som inte påverkar bakterierna i tarmen. Detta ämne visade sig inte ha någon effekt alls på risken för tjock- och ändtarmscancer.

VAD BETYDER RESULTATEN?

Den här studien är den största som hittills genomförts och inkluderar information om antibiotikaanvändning från fler än 40 000 fall av tjock- och ändtarmscancer och fler än 200 000 kontroll-individer. Den stora storleken på studien gjorde det möjligt för oss att dela upp individer efter bland annat var deras cancer var lokaliserad, vilken typ av antibiotika de tagit samt om de var män eller kvinnor.

Det tydligaste fyndet från studien är att antibiotika endast tycks öka risken för högersidig tjocktarmscancer. Något som visats i en tidigare studie[4] och som vi därmed kan verifiera. Vi kunde även göra ytterligare detaljerade indelningar av tarmen och fann att risken var absolut mest ökad i den uppåtstigande (ascending) delen av tjocktarmen på höger sida (Figur 3). Denna del av tarmen har generellt högre bakteriell aktivitet samt högre nivåer av korta fettsyror, än vänstersidiga tjocktarmen och ändtarmen. Detta gör också att högersidiga tarmen skulle kunna vara mer känslig för förändringar i bakteriesammansättning än andra delar av tjocktarmen. Antibiotika skulle också kunna främja tillväxten av potentiellt carcinogena bakterier som *Fusobakterier* och *Enterobakterier* vilka kan invadera tarmslemhinnan och leda till bildandet av biofilmer, något som återfinns i närmare 90 procent av högersidig tjocktarmscancer[6].

Den minskade risk för ändtarmscancer som observerades hos kvinnor har tidigare föreslagits bero på att antibiotika förhindrar patogena effekter av sexuellt överförbara sjukdomar som till exempel *Chlamydia*, då sådana infektioner skulle kunna öka risken för ändtarmscancer[4, 7]. Dessa infektioner kan också lättare sprida sig från könsorganen till ändtarmen hos kvinnor jämfört med hos män.

HÖG KVALITET PÅ REGISTER

Utöver den stora studiestorleken som kan uppnås genom de svenska nationella registren är även deras höga kvalitet internationellt erkänd som en stor styrka för denna typ av forskning[8]. Dock finns även flera begränsningar med registerbaserade studier. Som exempel kan nämnas att vår studie inte hade tillgång till vanliga riskfaktorer för tjock- och ändtarmscancer som kroppsstorlek, kost och fysisk aktivitet hos individerna. Vi saknade dessutom information om antibiotika som givits inom sjukvården till exempel intravenöst, eller som profylax före en operation. Vi har försökt ta hänsyn till vissa av dessa faktorer genom att justera våra analyser för användande av vård, men även den justeringen har begränsningar.

Sammanfattningsvis styrker vår studie sambandet mellan intag av antibiotika och en ökad risk för högersidig tjocktarmscancer. Våra resultat ger ny viktig information gällande lokal-specifik cancerutveckling och bidrar med indirekt stöd för hypotesen att antibiotikas effekt på tarmcancer är en konsekvens av förändringar i bakteriesammansättningen.

REFERENSER

1. Konstantinidis T, Tsigalou C, Karvelas A, Stavropoulou E, Voidarou C, Bezirtzoglou E. Effects of Antibiotics upon the Gut Microbiome: A Review of the Literature. Biomedicines. 2020;8(11).

2. Dik VK, van Oijen MG, Smeets HM, Siersema PD. Frequent Use of Antibiotics Is Associated with Colorectal Cancer Risk: Results of a Nested Case-Control Study. Digestive diseases and sciences. 2016;61(1):255-64.

3. Cao Y, Wu K, Mehta R, Drew DA, Song M, Lochhead P, et al. Long-term use of antibiotics and risk of colorectal adenoma. Gut. 2017.

4. Zhang J, Haines C, Watson AJM, Hart AR, Platt MJ, Pardoll DM, et al. Oral antibiotic use and risk of colorectal cancer in the United Kingdom, 1989-2012: a matched case-control study. Gut. 2019;68(11):1971-8.

5. Lu SSM, Mohammed Z, Haggstrom C, Myte R, Lindquist E, Gylfe A, et al. Antibiotics Use and Subsequent Risk of Colorectal Cancer: A Swedish Nationwide Population-Based Study. J Natl Cancer Inst. 2021.

6. Dejea CM, Wick EC, Hechenbleikner EM, White JR, Mark Welch JL, Rossetti BJ, et al. Microbiota organization is a distinct feature of proximal colorectal cancers. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(51):18321-6.

7. Chumduri C, Gurumurthy RK, Zadora PK, Mi Y, Meyer TF. Chlamydia infection promotes host DNA damage and proliferation but impairs the DNA damage response. Cell Host Microbe. 2013;13(6):746-58.

8. Laugesen K, Ludvigsson JF, Schmidt M, Gissler M, Valdimarsdottir UA, Lunde A, et al. Nordic Health Registry-Based Research: A Review of Health Care Systems and Key Registries. Clin Epidemiol. 2021;13:533-54.

BETHANY VAN GUELPEN, MD, PHD, BITR. UNIVERSITETSLEKTOR, ST ONKOLOGI, DOCENT EXPERIMENTELL PATOLOGI, UMEÅ UNIVERSITET, BETHANY.VANGUELPEN@UMU.SE

SOPHIA HARLID, PHD, FORSKARE, DOCENT MOLEKYLÄR EPIDEMIOLOGI, UMEÅ UNIVERSITET, SOPHIA.HARLID@UMU.SE

Inbjudan är skickad till Hälso- och sjukvårdspersonal med intresse för bröstcancer

Fördjupa dina kunskaper inom bröstcancer.

Nedan utbildningar planeras inom kort. Anmäl dig via QR-koden*.

Ärftlighet och bröstcancerbehandling

– utredning, testning och handläggning i samband med bröstcancerdiagnos

En föreläsning av Överläkare Anna von Wachenfeldt Väppling, Södersjukhuset
16 december kl. 12.10–12.50

CDK 4/6-hämmare i klinisk praxis med fokus på dosering och biverkningshantering: vad real-world evidence kan lära oss

En föreläsning av Antonis Valachis, överläkare och docent, Örebro Universitet
21 januari kl. 12.10–12.50

*Anmälan kräver huvudmannens godkännande. Det åligger den enskilde deltagaren att inhämta detta. Pfizer står för kostnaden avföreläsare.

PP-IBR-SWE-0583, Nov-2021

Pfizer

Pfizer AB Vetenskapsvägen 10, 191 90 Sollentuna, Sweden | Tel 08-550 520 00

pfizer.se

Fördjupa dina kunskaper med webbinarer på **pfizerplay.se**

Myter och vetenskap om antioxidanter och cancer

En föreläsning av Martin Bergö, professor i molekylär medicin vid institutionen för biovetenskaper och näringslära vid Karolinska Institutet.

Cancerrelaterad fatigue – orsak, upplevelse och interventioner

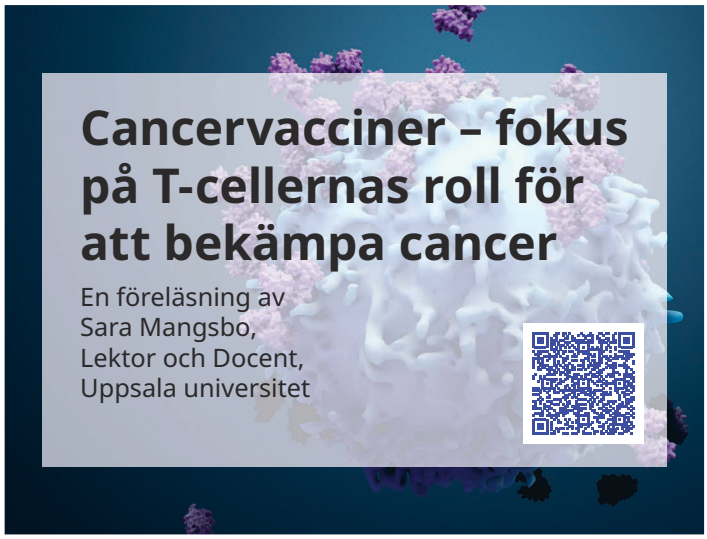
En föreläsning av Karin Ahlberg, Prefekt, Professor, universitets-sjukhusöversjuksköterska, Sahlgrenska Akademin vid Göteborgs Universitet.

Tumörblodkärl – vad spelar de för roll?

En föreläsning av Lena Claesson-Welsh, Uppsala Universitet.

Hopp om livet!

En föreläsning av Nina Cavalli-Björkman, Överläkare, sektionen för Onkologi, Blod- och Tumörsjukdomar, Akademiska Sjukhuset.



Cancervacciner – fokus på T-cellernas roll för att bekämpa cancer

En föreläsning av Sara Mangsbo, Lektor och Docent, Uppsala universitet

Missa inget från Pfizer!

Upptäck nya webbinarer eller se om något intressant.

PfizerPlay

PP-ONC-SWE-0604, Nov-2021

Pfizer

Pfizer AB Vetenskapsvägen 10, 191 90 Sollentuna, Sweden | Tel 08-550 520 00

pfizer.se

Lynparza®
olaparib
tablets 150 mg

Nu även subventionerad som: Lynparza® (olaparib) i kombination med bevacizumab (PAOLA-1) som 1:a linjens underhållsbehandling för patienter med HRD-positiv avancerad höggradig epitelial ovarialcancer[1]

PAOLA-1: >3 års median PFS för kvinnor med HRD-positiv avancerad höggradig epitelial ovarialcancer[2]

Lynparza (olaparib) Antineoplastiska läkemedel, övriga antineoplastiska läkemedel, PARP-hämmare. ATC-kod: L01XX46 Filmdragerade tabletter 100 och 150 mg samt kapslar 50 mg. Rx.

Filmdragerade tabletter 100 och 150 mg.

Indikationer:

Äggstockscancer:

1) Lynparza tabletter är indicerade som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad (FIGO stadie III och IV) *BRCA1/2*-muterad (nedärvd och/eller somatisk) höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter avslutad första linjens platinumbaserad cytostatikabehandling.

(F) = ingår i förmånen med begränsning, subventioneras endast vid ovanstående indikation.

2) Lynparza tabletter i kombination med bevacizumab är indicerade som underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad (FIGO stadie III och IV) höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter avslutad första linjens platinumbaserad cytostatikabehandling i kombination med bevacizumab och vars cancer är associerad med en positiv status för defekt homolog rekombination (HRD) som definieras antingen av en *BRCA1/2*-mutation och/eller genomisk instabilitet.

(F) = ingår i förmånen med begränsning, subventioneras endast vid ovanstående indikation.

3) Lynparza tabletter är indicerade som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig recidiverande höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinumbaserad cytostatikabehandling.

EF = Ingår inte i förmånen.

Dosering: Behandling med Lynparza ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av cancerläkemedel.

Skillnad mellan tabletter och kapslar: Lynparza tabletter (100 mg och 150 mg) bör inte bytas ut mot Lynparza kapslar (50 mg) milligram-för-milligram på grund av skillnader i dosering och biotillgänglighet för respektive formulering. Därför ska de specifika dosrekommendationerna för varje formulering följas.

Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Amning under behandlingen och 1 månad efter den sista dosen. Lynparza får inte användas under graviditet.

Varningar och försiktighet:

Hematologisk toxicitet: Provtagning vid initiering av behandlingen och därefter månatliga kontroller av fullständig blodstatus rekommenderas under de första 12 behandlingsmånaderna och därefter med jämna mellanrum. Om en patient får allvarlig hematologisk toxicitet eller är beroende av blodtransfusioner, ska behandlingen med Lynparza avbrytas och lämpliga blodtester göras.

Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi: Om MDS/AML misstänks ska patienten remitteras till en hematolog för vidare utredning, inklusive benmärgsanalys och blodprovtagning för cytogenetik. Om MDS/AML bekräftas efter utredning avseende långvarig hematologisk toxicitet ska Lynparza sättas ut och patienten ska erhålla lämplig behandling.

Senaste översyn av Produktresumén: 2021-09-02

För ytterligare information och priser se www.fass.se.

AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje tel: 08 – 553 260 00. www.astrazeneca.se

AstraZeneca

AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje
Tel: 08-553 260 00
www.astrazenecaconnect.se

MSD

MSD Sverige, 113 30 Stockholm
Tel: 08-578 135 00
www.msd.se

Referens 1. Lynparza® tabletter Produktresumé

Referens 2. Ray-Coquard I, P. Pautier, S. Pignata, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2019;381:2416-28

SE-9613-10-21-ONC
SE-LYN-00052-10/21

Somatuline® autogel®
lanreotide

97,8%
av sjukvårdspersonalen föredrog Somatuline® Autogel®[3]

Vi hoppas att det här ska övertyga de sista 2,2 procenten.

En studie visar att 97,8 % av sjuksköterskor föredrar vår spruta framför sprutan som används vid annan långverkande somatostatinanalog.[3]

Kanske beror det på att injektionen är okomplicerad? Med **Somatuline® Autogel®,** som har indikation för behandling av olika neuroendokrina tumörer, kan patienten ges möjlighet att självmedicinera eftersom injektionen ges subkutant.[1,4]

Men de sista **2,2 procenten** kanske har missat att **Somatuline® Autogel®,** dessutom har en bevisad effektivitet[2]. CLARINET är en internationell dubbelblindad randomiserad studie med 204 patienter som är publicerad i New England Journal of Medicine. Studien visar förlängd progressionsfri överlevnad hos patienter med NET oavsett tumörens ursprung (tunntarm eller bukspottskörtel), tumörgrad (G1-G2) och storlek, vid behandling med Somatuline® Autogel® 120 g jmf med placebo[2], inget annat preparats.[1,2] Det vill vi både vara tydliga med och är stolta över.

Referenser: **1.** Somatuline® Autogel® injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, Produktresumé 2020-02-28. **2.** CLARINET: Caplin M., et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. New Engl J Med 2014;371(3):224–33 **3.** Adelman et al. Adv Ther (2020) 37:1608–1619. (Deltagande sjuksköterskor hade över 2 års erfarenhet av att injicera Somatuline® Autogel® eller Octreotide LAR för behandling av akromegali och/eller NET. I studien föredrog 97,8 % Somatuline® Autogel® sprutan före den befintliga octreotide LAR-sprutan – över alla 9 undersökta egenskaper. De främsta skälen var att sprutan inte kloggar igen och snabb administrering (=tid från förberedelse till injektion). **4.** Från produktresumé: Somatuline® Autogel® skall injiceras av sjukvårdspersonal i den övre yttre kvadranten av skinkan (djupsubkutan injektion) eller i det övre yttre låret. Till patienter som får en konstant dos av Somatuline® Autogel® kan produkten efter lämplig träning, ges antingen av patienten själv eller av en tränad person. Vid självinjektion ska injektionen ges i det övre yttre låret. Det är upp till sjukvårdspersonalen att bestämma om patienten själv eller en tränad person ska administrera produkten.

Somatuline® Autogel® *(lanreotid)* injektionsvätska, lösning i förfylld spruta med automatiskt nålskydd 60 mg, 90 mg och 120 mg. Somatuline Autogel är en tillväxthormonhämmare indicerat för långtidsbehandling av patienter med akromegali då cirkulerande nivåer av tillväxthormon (GH) och/eller insulinliknande tillväxtfaktor-I (IGF-I) förblir onormala efter kirurgiskt ingrepp och/eller strålbehandling eller hos patienter för vilka kirurgi och/eller strålbehandling inte är något alternativ. Symtomlindring i samband med neuroendokrina tumörer och behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET), av grad 1 och vissa tumörer av grad 2 (Ki67-värde upp till 10 %), med ursprungslokalisering i midgut, pankreas eller av okänt ursprung, undantaget primärtumör i hindgut, hos vuxna patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom. Lanreotid kan leda till minskad hjärtfrekvens utan att nödvändigtvis nå tröskeln för bradykardi hos patienter utan underliggande hjärtproblem. Försiktighet ska därför iakttas vid start av lanreotidbehandling av patienter med bradykardi. Det har förekommit rapporter om gallsten som resulterar i komplikationer, inklusive kolecystit, kolangit och pankreatit, Om komplikationer av kolelitiasis misstänks, avbryt behandling med lanreotid och behandla på lämpligt sätt. Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. (Rx; (F); SPC februari 2020). För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se.

IPSEN
Innovation for patient care

SOM-SE-000211 2021 07