i sverige •
Onkologi
den oberoende tidningen för svensk cancervård

Genomic Medicine Sweden

De tar en genväg till mer precis medicin

nr 1-22

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

Genomik för framtiden och en orden med hjärta för forskning

Onkologi i Sveriges temasatsning fortsätter 2022! Vi inleder med en bred beskrivning av GMS, Genomic Medicine Sweden, den nationella sammanslutningen som 2017 bildades av aktörer inom molekylär diagnostik. Målet är att göra verklighet av begreppet precisionsmedicin inom svensk sjukvård. Nya tekniska framsteg inom gensekvensering har gjort det möjligt att ställa säkrare diagnoser och att skräddarsy behandlingar – de viktigaste nyckelorden inom precisionsmedicin.

– Planen är att vi ska vara internationellt ledande inom precisionsmedicin om tio år, men vissa hinder återstår att överbrygga, till exempel fortsatt långsiktig finansiering och den juridiska problematiken kring datadelning, säger Richard Rosenquist Brandell, professor i klinisk genetik och föreståndare för GMS i reportaget på sidorna 22–35.

Han berättar att Sverige var en av de första i världen med att göra klinisk helgenomsekvensering av patienter med sällsynta sjukdomar, hittills har över 10 000 helgenom utförts på tre orter. Inom cancerdiagnostik görs idag mer än 10 000 genanalyser årligen. Målet är att analysera cirka 65 000 prover per år inom både sällsynta sjukdomar och cancer inom fem år. Läs mer i vårt tema om GMS!

På sidan 14 uppmärksammar vi Svenska Druidorden, okänd för de flesta. Druidorden, som inte är ett hemligt brödraskap, är en betydande finansiär av svensk cancerforskning. Sedan 2001 har man delat ut mer än 3,5 miljoner kronor, främst till forskning inom prostatacancer. Förra året fick Martin Eklund vid Karolinska Institutet 1, 5 miljoner för sin forskning kring förbättrad diagnostik av prostatacancer med hjälp av AI-teknik. Läs mer om hans och kollegan Tobias Nordströms aktuella forskning på prostata-området på sidan 46.

Vi har också ett referat från ASH (se sidan 72) och på sidan 36 beskriver professor Ulf Gyllensten och forskningsingenjör Inger Gustavsson i Uppsala hur det ska gå till att på allvar utrota livmoderhalscancer.

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 lärorik och intressant läsning!

Gitte Strindlund
Chefredaktör

Omslagsfoto: Pär Olsson, Roger Nellsjö och Bosse Johansson

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

ENHERTU®
trastuzumab deruxtekan

EFFICACY IN HER2+ METASTATIC BREAST CANCER[1]

ENHERTU som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer som tidigare har fått två eller fler behandlingsregimer riktade mot HER2[1].

Rekommenderas av NT-rådet[2]*

Efficacy results in DESTINY-Breast01 (intent-to-treat analysis set)[1]

DESTINY-Breast01 is an open-label, single-group, multicenter, phase 2 study.

	DESTINY Breast01 N = 184
Confirmed objective response rate (95 % CI)*†	61.4 % (54.0, 68.5)
Complete response (CR)	6.5 %
Partial response (PR)	54.9 %
Duration of response‡	
Median, months (95 % CI)	20.8 (15.0, NR)
% with duration of response ≥ 6 months (95 % CI)§	81.5 % (72.2, 88.0)

ORR 95 % CI calculated using Clopper-Pearson method. CI = confidence interval. 95% CIs calculated using Brookmeyer-Crowley method. *Confirmed responses (by blinded independent central review) were defined as a recorded response of either CR/PR, confirmed by repeat imaging not less than 4 weeks after the visit when the response was first observed. †Of the 184 patients, 35.9% had stable disease, 1.6% had progressive disease and 1.1 % were not evaluable. ‡ Includes 73 patients with censored data. §Based on Kaplan-Meier estimation. NR = not reached.

*NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att Enhertu som monoterapi kan användas för behandling av vuxna patienter med inoperabel eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer som tidigare har fått två eller flera behandlingsregimer riktade mot HER2.

1. ENHERTU SmPC, www.fass.se 2. www.janusinfo.se

▼*Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. Webbplats: www.lakemedelsverket.se.*

ENHERTU® (trastuzumab deruxtekan) 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, Rx, EF=Ingår inte i förmånen, L01XC41 Monoklonala antikroppar Indikation: Enhertu som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer som tidigare har fått två eller fler behandlingsregimer riktade mot HER2. **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Alla som ordinerar Enhertu måste ta del av utbildningsmaterial till patienter/vårdgivare. För att förhindra medicineringsfel är det viktigt att kontrollera märkningen på injektionsflaskorna för att säkerställa att det läkemedel som bereds och administreras är Enhertu (trastuzumab deruxtekan) och inte trastuzumab eller trastuzumab emtansin. Enhertu kan orsaka interstitiell lungsjukdom (ILD/pneumonit) och ska då tillfälligt eller permanent sättas ut beroende på grad. Enhertu kan även orsaka neutropeni, minskad vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF) och embryofetal toxicitet. Ges med försiktighet till patienter med måttlig till svår nedsatt leverfunktion. **Graviditet, amning, preventivmetod och fertilitet:** Graviditetsstatus hos fertila kvinnor ska fastställas innan Enhertu sätts in. Kvinnor som behandlas med Enhertu ska använda preventivmedel under och i minst 7 månader efter den sista dosen. Kvinnor ska inte amma under behandlingen med Enhertu och i 7 månader efter den sista dosen. Män med fertil kvinnlig partner ska informeras om att använda effektiva preventivmedel under behandlingen med Enhertu och i minst 4 månader efter den sista dosen. Enhertu kan försämra reproduktionsförmågan och fertiliteten hos män. För fullständig produktinformation samt priser se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén 2021-11-12. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 München, Tyskland. **Ombud:** Daiichi Sankyo Nordics ApS, Tel: +46 (0) 40 699 2524.

Referenser:
Baserad på senast publicerad SmPC på EMAs webbsida. DS-SE 5363-10398

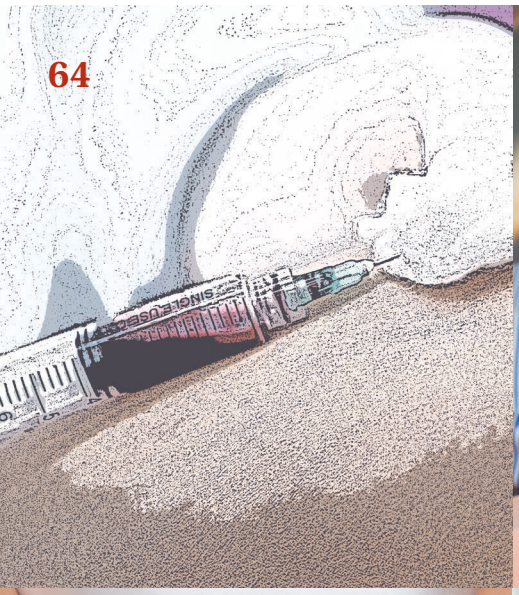
Daiichi-Sankyo | AstraZeneca

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Amagerfælledvej 106, 2. Sal
2300 København S
T: +45 88 44 45 45
www.nordics.daiichi-sankyo.eu

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje
T: 08-553 260 00
www.astrazeneca.se
www.astrazenecaconnect.se

SE-10036-12-21-ONC DS-SE-5422

innehåll



OiS uppmärksammar

Ordensbröder som stöder forskningen 14
Evelyn Pesikan

AI i cancervården

Metod för att förbättra patienters livskvalitet? 16
Antonios Valachis

Tema GMS

Gör verklighet av precisionsmedicin 20

”Inom tio år ska vi bli ledande” 22

”Hela landet måste få ta del av detta” 24

”Så här får vi säkrare behandlingsmetoder” 26

”Helt nödvändigt med samarbeten” 28

”Nu kan vi locka hit fler studier” 30

”Dela data avgörande” 32

”Kunskapen måste öka” 34
Evelyn Pesikan, Pär Olsson med flera

Livmoderhalscancer

”Möjligt utrota cervixcancer!” 36
Ulf Gyllensten, Inger Gustavsson

Prostatacancer

Dags att utvärdera screening på nytt? 46
Tobias Nordström, Martin Eklund

RCC i samverkan

Tarmcancerscreening – positiva erfarenheter 54
Eva Nordin

”Jag räddades av provtagningen” 58
Eva Nordin, Bosse Johansson

Immunterapi

Biverkningar spåras via enkelt blodprov 64
Sara Bjursten, Max Levin

ASH 2021

Rapport, intryck och senaste nytt 72
Hans Hagberg

Glioblastom

Så kan cancercellernas utveckling kartläggas 76
Ida Larsson, Erika Dalmo

Utbildning

Lymfatiska Maligniteter 80

Issues in the management of relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma 81

Proteomik 82

Immunrelaterad myokardit 83

Karolinska Hematology Seminar XX 84

Multidisciplinär webbinarserie med fokus på bröstcancer 85

Nordic Hematology Debate 86

Redaktörens rader 3

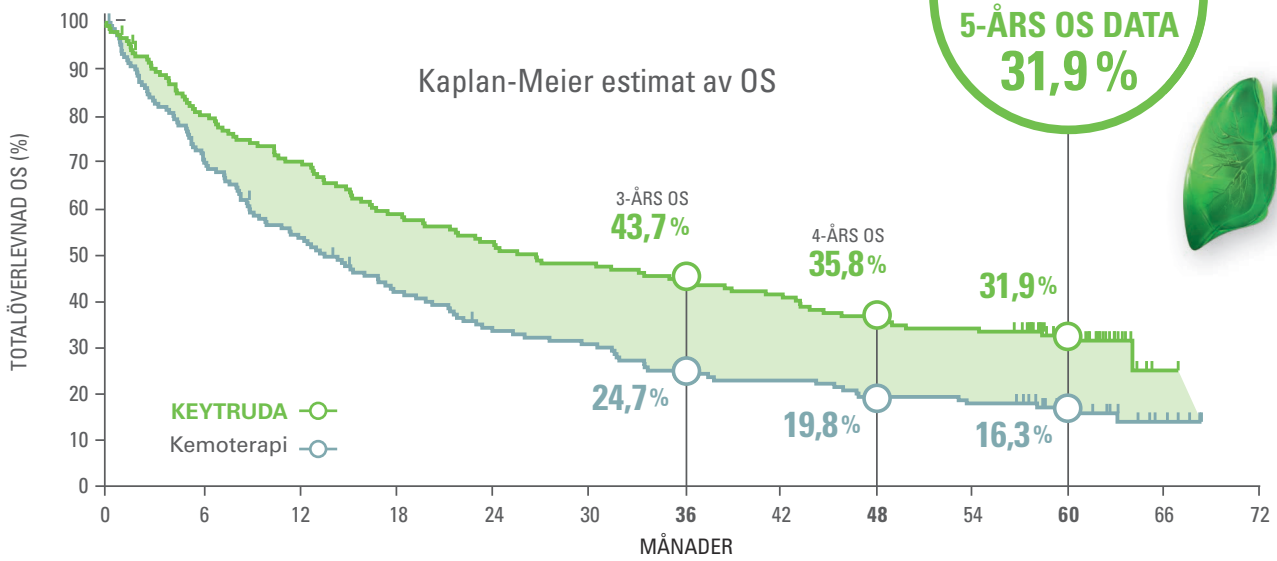
Redaktionsråd 4

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

530 miljoner kronor till en jämlik, effektiv och tillgänglig cancervård

Regeringen och SKR har träffat en överenskommelse för 2022 om insatser för en jämlik, effektiv och tillgänglig cancervård i Sverige, i linje med den svenska cancerstrategin och regeringens långsiktiga inriktning för det nationella arbetet med cancervården.

Överenskommelsen för 2022 uppgår till 530 miljoner kronor, vilket är en ökning med 30 miljoner jämfört med 2021. De extra medlen ska bland annat gå till vaccinering och screening för att utrota livmoderhalscancer, genom att målgruppen kommer att erbjudas ett vaccinationstillfälle.

– Att regeringen fortsätter att avsätta medel, till och med mer pengar än tidigare, för att skapa en mer jämlik och tillgänglig framtida cancervård, genom att driva utvecklingen framåt med utgångspunkt i cancerstrategin – det är mycket positivt, säger Hans Hägglund, ordförande för RCC i samverkan och nationell cancersamordnare vid Sveriges Kommuner och Regioner (SKR).

Enligt överenskommelsen ska RCC i samverkan vara nationellt stödjande, stimulerande och samordnande i arbetet med att utveckla cancervården enligt intentionerna i cancerstrategin.

Insatserna i 2022 års överenskommelse fokuseras i fyra områden:

- Prevention och tidig upptäckt
- Tillgänglig och god vård med fokus på patienten
- Kunskapsutveckling, kompetensförsörjning och forskning
- Tillgång till och användning av medicinska teknologier

– Under 2021 lanserade EU en plan för att bekämpa cancer. Planen ligger väl i linje med den svenska cancerstrategin, och överenskommelsen för 2022 blir ett viktigt verktyg för att kunna driva både det nationella och det europeiska arbetet framåt på ett bra sätt, säger Hans Hägglund.

Källa: RCC i Samverkan

”Med RayCare 5B kan cancerkliniker själva skräddarsy sina arbetsflöden”

RaySearch lanserar en ny version av RayCare, nästa generations informationssystem för onkologi. Den viktigaste nyheten i RayCare 5B är möjligheten för användare att konfigurera sina arbetsflöden och dokument.

RayCare5B ger kliniker möjlighet att konfigurera alla inställningar för arbetsflöden, inklusive möjlighet att skapa avancerad automatisering av dessa. Denna nya funktion gör det möjligt för kliniker att få full kontroll över sina arbetsflöden och skräddarsy dem efter sina specifika behov och krav samt även säkerställa att arbetsflödena fortsatt stödjer och effektiviserar de kliniska processerna när nya riktlinjer introduceras. RayCare 5B erbjuder även möjligheten för klinikerna att själva skapa och anpassa sina dokument och formulär. Sammantaget innebär detta att konfigurationen av RayCare nu helt och hållet kan göras av klinikerna.

– Med RayCare 5B har produkten nått en ny mognadsnivå. Konkreta framsteg, som arbetsflöden och dokument som är konfigurerbara av klinikerna samt ett mer enhetligt och automatiserat arbetsflöde mellan våra produkter, är funktioner som kommer att vara till stor nytta för alla kliniker som använder RayCare, säger Johan Löf, RaySearchs grundare och VD.

Källa: RaySearch

”Användarperspektiv är centralt vid internetterapi för överlevare”

Internetterapi för de som haft bröstcancer behöver utvecklas med slutanvändaren i fokus, visar en doktorsavhandling vid Linköpings universitet. Terapin behöver vara flexibel inför patientens behov och stötta psykologer som bör få utbildning att arbeta över internet.

Ångest, depression, rädsla för återfall, utmattning, sömnproblem och sexuell dysfunktion. Det lider en betydande andel av de som haft bröstcancer av, efter att de friskförklarats från cancern.

Ofta identifieras eller behandlas inte dessa psykiska besvär tillräckligt inom vården. Det finns ett psykosocialt glapp, menar Cristina Mendes Santos, nyligen disputerad vid Erasmusprogrammet Dynamics of Health and Welfare.

För att överbrygga detta glapp skulle internetbaserad behandling kunna användas. Det finns mycket forskning kring internetbaserad terapi och dess effektivitet, men när det kommer till sådana behandlingar specifikt för bröstcanceröverlevare är både forskningen och användningen i en klinisk kontext begränsad.

Utifrån den bakgrunden har Cristina Mendes Santos studerat hur det portugisiska internetbaserade terapiprogrammet iNNOV Breast Cancer (iNNOVBC) kan utvecklas så att det passar både slutanvändaren och i den kliniska praktiken. Genom intervjuer, enkäter och användartester har hon undersökt portugisiska psykologers och bröstcanceröverlevares attityder gentemot internetterapi, vilka hinder som finns för att implementera terapin och hur iNNOVBC fungerar idag.

Studien visar att patienter och psykologer i Portugal behöver mer kunskap om internetterapi för de som haft bröstcancer.

– De har låg kunskap om nätbaserad terapi och det hänger ihop med en, hos båda grupper, avvaktande inställning till den här typen av behandling. Det här kan potentiellt hindra dem från att använda behandlingen, säger Cristina Mendes Santos.

Utöver mer kunskap, finns det även organisatoriska och tekniska utmaningar som behöver hanteras för att iNNOVBC ska kunna implementeras, menar Cristina Mendes Santos.

Källa: Linköpings universitet

REKOMMENDERAS I DET UPPDATERADE VÅRDPROGRAMMET[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.** Cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör, Nationellt vårdprogram, 2021-12-20 Version 4.1 https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/urinblase-och-urinvagscancer.

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

MERCK Pfizer

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

SE-AVEBL-00058, Jan-2022

150 miljoner till barncancerforskning

Barncancerfonden har beslutat att dela ut 150 miljoner i anslag till svensk barncancerforskning. Medlen går till forskare som kan skapa kraft och kontinuitet i forskningen om barncancer. Nu beviljas medel bland annat till projekt om nya behandlingsmetoder vid barnleukemi och spetsforskning om blodkärl vid hjärntumörer hos barn.

– Trots att allt fler överlever barncancer innebär många diagnoser fortfarande en dödsdom. Tack vare gåvor från privata aktörer bidrar vi till forskning som kan ge svar och lösningar för de allra svåraste fallen. Dessutom premieras forskning som leder till att de barn som överlever ges bättre möjligheter i livet efter att de tillfrisknat, säger Thorbjörn Larsson, generalsekreterare för Barncancerfonden.

Barncancerfonden är den enskilt största finansiären av svensk barncancerforskning. Ansökningarna bedöms av Barncancerfondens oberoende forskningsnämnder. Sedan Barncancerfonden bildades för nästan 40 år sedan har mer än 3,5 miljarder kronor delats ut till forskning om barncancer. En viktig del av detta är bidrag till infrastruktur såsom databanker och register.

– Många av de projekt som får medel i denna omgång använder de register och databaser som Barncancerfonden finansierar. Den typen av infrastruktur förtjänar dock en långsiktigare finansiering. Om staten tog ett ökat ansvar för det skulle Barncancerfonden kunna stötta ännu fler löpande forskningsprojekt, säger Thorbjörn Larsson.

Källa: Barncancerfonden

Forskare från KI får AML-stipendium

The Incyte Nordic Grant for Hematological Research går i år till forskning inom akut myeloisk leukemi, AML. Stipendiet är på totalt 40 000 US dollar och delas mellan forskarna Huan Cai på Karolinska Insititutet och Suvi Douglas på universitetet i Helsingfors.

Akut myeloisk leukemi, AML, drabbar cirka 350 vuxna i Sverige årligen. Huan Cai utgår i sin forskning från utmaningen med läkemedelsresistens vid behandling av AML, vilket kan leda till att patienter inte får förväntad effekt av behandlingen eller återfall.

Huan konstaterar att det finns ett stort behov av mer effektiva metoder för behandling av AML.

– Målet med vår forskning är att utveckla en ny behandlingsmetod med färre återfall och minskad dödlighet för patienter med AML. I våra studier hittills har vi kunnat identifiera en viktig molekyl som kan hämma AML-utveckling hos möss och som förhoppningsvis även kan uppnå terapeutisk effekt i mänskliga miljöer, säger Huan Cai.

Hittills har Huan Cai och hans forskarkollegor på KI gjort studier på möss där man bland annat identifierat en viktig molekyl (protein/peptid), Lama4. I tidiga studier har avsaknad av Lama4 visat sig påskynda progression samt återfall av AML-initierande stamceller.

I nästa steg av forskningen vill de se huruvida det finns olika molekylära vägar i den extracellulära miljön kopplat till Lama4 och som skulle kunna utgöra ett mål för behandlingen. Man vill också se om Lama4-proteiner i sig skulle kunna ha en terapeutisk effekt på AML-initierande stamceller. Studier kommer att göras på möss och i in vitro-miljö.

Incyte delar varje år ut stipendiet The Incyte Nordic Grant for Hematological Research för framstående forskning inom hematologiska sjukdomar i Norden.

Källa: Incyte

Europeiskt godkännande för Lumykras

EU-kommissionen har beslutat att ge ett villkorat godkännande för Lumykras (sotorasib) för behandling av avancerad KRAS G12C-muterad icke-småcellig lungcancer.

– Äntligen har vi en målriktad behandling mot den här vanligt förekommande men hittills svårbehandlade KRAS-mutationen, säger docent Jan Nyman, överläkare vid Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg och expert på icke-småcellig lungcancer.

Varje år diagnostiseras cirka 4 200 lungcancerfall i Sverige. Icke-småcellig lungcancer, NSCLC, är den överlägset vanligaste formen och beräknas stå för 84 procent av fallen (NSCLC = non-small-cell lung carcinoma). Uppemot 15 procent av samtliga NSCLC-patienter har en mutation i KRAS-genen som ger upphov till uttryck av KRAS-G12C vilket får cancercellerna att dela sig okontrollerat. Lumykras är den första godkända behandlingen som specifikt riktar sig mot KRASG12C-proteinet.

Det europeiska godkännandet grundas på resultat från den kliniska fas II-studien CodeBreaK 100 där Lumykras uppvisade gynnsamma resultat både vad gäller effekt och tolerabilitet hos patienter som progredierat på platinumbaserad kemoterapi och/eller immunterapi med PD1/L1-hämmare i kombination eller sekvens. Data från studien visar att tablettbehandling med Lumuykras, 960 mg en gång per dag, resulterade i en objektiv tumörrespons på 37,1 procent och att responsens varaktighet i median var 11,1 månader. De vanligaste behandlingsrelaterade biverkningarna (TRAE = Treatment-Related Adverse Events) var milda (grad I-II) och utgjordes av diarré (32 procent), illamående (19 procent), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) respektive aspartataminotransferas (ASAT) (15 procent vardera) och fatigue (11 procent).

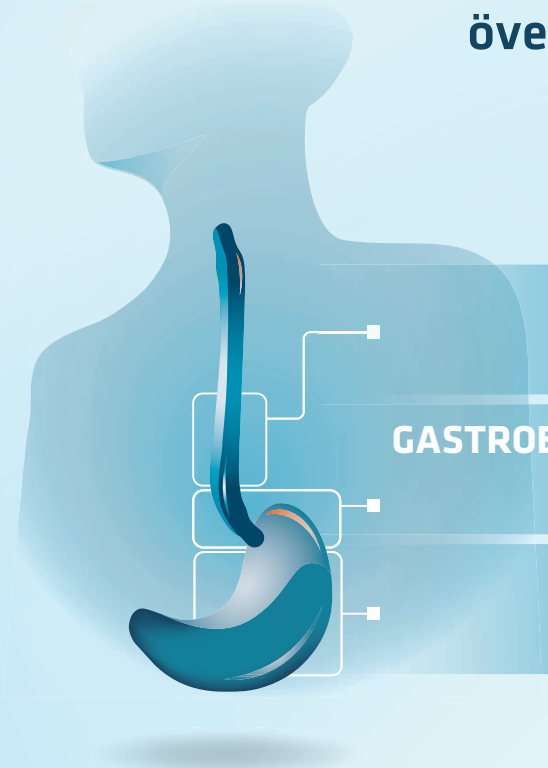
– Det känns tillfredsställande att vi nu kan erbjuda en effektiv behandling med relativt mild biverkningsprofil till de här patienterna, säger Jan Nyman som varit nationellt koordinerande prövare i fas III-studien CodeBreaK 200.

Källa: Amgen

Rekommenderad av NT-rådet[1]

OPDIVO®
(nivolumab)
+ kemoterapi

rekommenderas av NT-rådet för behandling av avancerat eller metastaserande adenocarcinom i ventrikeln, gastroesofageala övergången eller esofagus



AVANCERAD/METASTASERAD

1L HER2-, PD-L1 CPS ≥5

ESOFAGUS Adenocarcinom	OPDIVO (nivolumab) FOLFOX eller CapeOX
GASTROESOFAGEALA ÖVERGÅNGEN Adenocarcinom	OPDIVO (nivolumab) FOLFOX eller CapeOX
VENTRIKEL Adenocarcinom	OPDIVO (nivolumab) FOLFOX eller CapeOX

INDIKATION: OPDIVO i kombination med fluoropyrimidin- och platinabaserad kemoterapi är indicerat som första linjens behandling av vuxna patienter med HER2-negativt avancerat eller metastaserande adenocarinom i ventrikeln, gastroesofageala övergången eller esofagus, vars tumörer uttrycker PD-L1 ≥5 enligt metoden combined positive score (CPS)[2].

1 NT-rekommendation - www.janusinfo.se.
2 OPDIVO Produktresumé 2021-12-07.

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 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. *Esofaguscancer av skivepiteltyp*: Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Opdivo. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml, 10 ml, 12 ml eller 24 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 7 december 2021. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol Myers Squibb™

OPDIVO (nivolumab)

JAN 2022 1506-SE-2200002

Stor internationell utvärdering: AI träffsäkert vid diagnos av PC

Forskare vid bland annat Karolinska Institutet har genomfört en omfattande internationell validering av artificiell intelligens (AI) för att diagnostisera och gradera prostatacancer. Studien, som publiceras i Nature Medicine, visar att AI-system kan identifiera och gradera prostatacancer i vävnadsprover från olika länder lika bra som patologer. Resultaten tyder på att AI-system är redo för att ansvarsfullt introduceras som ett komplement i prostatacancervården, menar forskarna.

Den internationella valideringen har genomförts som en tävling kallad PANDA. Tävlingen varade under tre månader och utmanade fler än 1 000 AI-experter att utveckla system som med hög noggrannhet kan gradera prostatacancer.

– Redan efter tio dagar utvecklades algoritmer som var lika bra som genomsnittliga patologer. Genomförandet av PANDA visar hur tävlingar kan sporra till snabb innovation för att lösa specifika problem inom vården med hjälp av AI, säger Kimmo Kartasalo, forskare vid institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik vid Karolinska Institutet och studiens korresponderande författare.

Ett problem i dagens prostatacancerdiagnostik är att olika patologer kan komma till olika slutsatser trots att de studerar samma vävnadsprover, vilket gör att valet av behandling baseras på osäker information. Här ser forskarna stor potential att använda AI-teknik för att förbättra reproducerbarheten, det vill säga att bedömningen av vävnadsproverna i större utsträckning överensstämmer oavsett vilken patolog som utfört den.

KI-forskarna har i tidigare studier visat att AI-system kan avgöra om ett vävnadsprov innehåller cancer eller inte, uppskatta cancertumörens utbredning i biopsin samt bedöma prostatacancerns allvarlighet likvärdigt med internationella experter. Men den stora farhågan med implementering av AI i sjukvården är att AI-system ofta är väldigt känsliga för data som skiljer sig från de data som systemet tränades på och därför inte ger tillförlitliga och robusta resultat på olika sjukhus och i olika länder.

Källa: Karolinska Institutet

Nya rön kan bidra till bättre behandling av levercancer

I en ny studie har forskare vid Karolinska Institutet identifierat förekomsten av en specifik kombination av ett protein och en lncRNA-molekyl i levercancer. Genom att öka förekomsten av lncRNA-molekylen minskar tumörcellernas fettdepåer vilket leder till att tumörcellernas delning upphör, och att de så småningom dör. Studien, som publiceras i den framstående tidskriften Gut, bidrar till ökad kunskap som kan leda till bättre diagnos och framtida cancerbehandlingar.

Vår arvsmassa ger kroppens celler instruktioner som avgör varje celltyps högt specialiserade funktion. Informationen skickas ut med hjälp av två olika sorters RNA-molekyler: kodande RNA som omvandlar DNA till proteiner och icke-kodande RNA som inte tillverkar proteiner.

Eftersom icke-kodande RNA-molekyler inte producerar proteiner har det tidigare inte forskats så mycket om just dessa, trots att cirka 97 procent av RNA-molekylerna i vår kropp är icke-kodande. Vissa proteiner, så kallade RNA-bindande proteiner, har dock visat sig ha en avgörande roll bland annat i cancer eftersom de kan påverka flera olika egenskaper hos RNA-molekyler.

– Med hjälp av vävnadsmaterial som donerats av patienter med levercancer har vi kunnat kartlägga både den kodande och icke-kodande delen av vår arvsmassa för att identifiera vilka RNA-bindande proteiner som har hög närvaro i levercancerceller. Vi fann att många av dessa proteiner interagerade med en typ av långa icke-kodande RNA-molekyler, så kallade lncRNA, säger Claudia Kutter, forskare vid institutionen för mikrobiologi, tumör- och cellbiologi, Karolinska Institutet, och studiens seniora författare.

Källa: Karolinska Institutet

Expert på prostatacancer – Årets cancerforskare 2022

Professor Henrik Grönberg tilldelas Cancerfondens utmärkelse Årets cancerforskare 2022. Priset delades ut i samband med den direktsända TV-galan Tillsammans mot cancer som sändes i TV4 den 10 januari. Henrik Grönbergs forskning har bidragit till att prostatacancer kan upptäckas tidigare.

Cancerfondens motivering lyder:

För världsledande forskning om prostatacancer. För metoder att upptäcka prostatacancer i tidigt stadium, men också för att undvika onödiga undersökningar, samt att identifiera de patienter som måste behandlas direkt. Allt detta bidrar till mer individanpassad behandling, ökad chans till bot och hög livskvalitet.

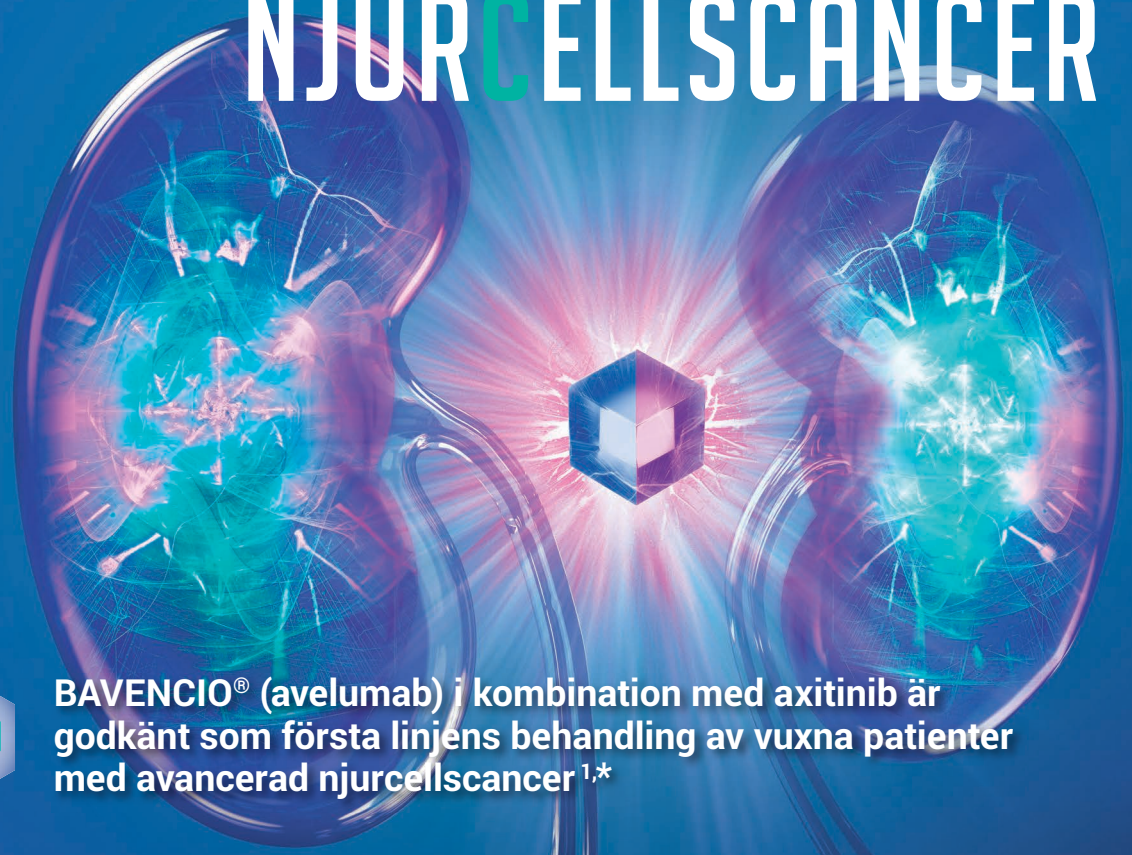
– Jag känner mig stolt. Det här ett stort erkännande av min forskning genom åren. Det är en forskning som till stor del också möjliggjorts av Cancerfondens stöd, säger Henrik Grönberg.

Henrik Grönberg är överläkare och professor i cancerepidemiologi och delar sin tid mellan Karolinska Institutet och Capio S:t Görans Sjukhus. Sedan 1990-talet har han forskat om prostatacancer som är den vanligaste cancerformen bland män. Varje år upptäcks mer än 10 000 nya fall av prostatacancer.

Genom Henrik Grönbergs forskning kan prostatacancer upptäckas tidigare och på ett mer träffsäkert sätt. Det är också i högre grad nu möjligt att identifiera vilken cancer som kräver behandling och vilken som det går att leva med utan problem.

Källa: Cancerfonden

FÖRSTA LINJEN VID AVANCERAD NJURCELLSCANCER



BAVENCIO® (avelumab) i kombination med axitinib är godkänt som första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad njurcellscancer [1,*]

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

Ref: 1. 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-00057, Jan-2022

Onkologi i Sverige uppmärksammar

Möt **brödraskapet** som stöder forskning mot **prostatacancer**

Det finns en första gång för allt och detta är sannolikt första – men kanske inte sista – gången som Svenska Druidorden omnämns i Onkologi i Sverige. Skälet är självklart. Druidorden, som är okänd för de flesta, men inte hemlig, är en betydande finansiär av svensk cancerforskning. Sedan 2001 har man delat ut mer än 3,5 miljoner kronor, främst till forskning inom prostatacancer. Förra året fick Martin Eklund vid Karolinska Institutet 1, 5 miljoner för sin forskning kring förbättrad diagnostik av prostatacancer med hjälp av AI-teknik.

Conny Karlsson, som bor i Strängnäs och arbetar med fastighetsförvaltning inom allmännyttan, har varit medlem i Svenska Druidorden sedan 2008. Han är en av ordens cirka 4 500 medlemmar i Sverige och ser gärna att ännu fler ska välja att gå in i denna strikt manliga orden som är religiöst och politiskt obunden.

– När jag blev värvad av en granne visste jag ingenting om Druidorden, men jag blev nyfiken och bestämde mig för att gå på ett första möte.

Conny, som nyligen fyllt 50 år och hittills mest engagerat sig i barnens bandyklubb, tilltalades av de nyckelord som styr ordens arbete – broderlighet, sedlighet och välgörenhet.

– Vi träffas över alla religiösa och politiska gränser. Det som förenar oss är det starka brödraskapet. Vi värnar varandra och strävar efter att göra gott. Vår gemenskap är ett andningshål i vardagen, att följa våra etiska regler är en slags levnadskola, säger han och berättar att medlemmarna som är mellan 24 och 100 år gamla, träffas en gång i månaden för att bland annat prata om druidernas spännande historia.

Den moderna Druidorden grundades i England 1781, men druiderna är främst kända som ”medicinmän” och mystiker inom den keltiska kulturen. I Sverige finns det idag 71 olika loger över hela landet, den första startades i Malmö 1904.

Liksom andra ordenssällskap, till exempel Odd Fellow, finns det några ritualer även inom Svenska Druidorden som inte är öppna, men Conny Karlsson betonar att det inte är ett hemligt sällskap.

– Jag är helt öppen med mitt medlemskap men visst möts man ibland av lite misstänksamhet, det finns mycket fördomar, konstaterar han.

Sedan 2017 är han ansvarig för den stipendiefond som Druidorden startade för drygt 20 år sedan och som bygger på insamlade medel från medlemmarna.

– Vi delar ut pengar till olika ändamål vart fjärde år. Första året var stipendiesumman på 25 000 kronor som tilldelades teknologie doktor Ola Friman. För fyra år sedan fick prostatacancerforskarna Sara Mangsbo och Tobias Nordström dela på 1,3 miljoner kronor.

Välgörenhet är en hörnsten i Druidorden som hittills har bidragit med drygt 3,5 miljoner kronor till cancerforskningen.

– Det är främst prostatacancer som gäller för oss, vi är ju gubbar allihop, säger Conny med ett skratt och tillägger:

– Eftersom vi inte kan särskilt mycket om medicin själva tar vi in experter, bland annat professor Per Anders Abrahamsson i Lund, som granskar ansökningarna. Förra året fick vi nio ansökningar om forskningsbidrag och valet föll på lektor Martin Eklund vid Karolinska Institutet som tilldelades ett anslag på 1,5 miljoner kronor för sin forskning kring AI-system för att diagnostisera prostatacancer i nålbiopsier.

Martin Eklund och Tobias Nordström skriver om sin aktuella forskning i den här utgåvan av Onkologi i Sverige – se sidan 46!

Läs mer om Svenska Druidorden på: www.druidorden.org

EVELYN PESIKAN
FRILANSJOURNALIST OCH MEDICINSK SKRIBENT

FOTO: **PER-OLOF ROSÉN**

Conny Karlsson ansvarar för Svenska Druidordens stipendiefond som hittills har delat ut 3,5 miljoner kronor till cancerforskningen, främst inom prostatacancer.

Är det möjligt att använda förbättra cancerpatienters

AI, artificiell intelligens, ger sjukvården nya möjligheter. I den så kallade ASCAPE-studien undersöks nu om AI kan förbättra cancerpatienters livskvalitet. Den högaktuella forskningen beskrivs här av docent **Antonios Valachis**, överläkare vid Universitetssjukhuset Örebro.

artificiell intelligens för att livskvalitet?

Uppföljning av patienter med bröst- eller prostatacancer efter behandling varierar mycket. Uppföljningens fokus är att hitta canceråterfall i tid för att kunna erbjuda tidig behandling. Cancerpatienter upplever oftast, efter diagnos och behandling, en försämring av livskvaliteten inom olika aspekter som kan vara kopplade till given behandling (biverkningar som kvarstår) eller till psykosociala aspekter efter cancerbesked och behandling [1,2]. Nuvarande sjukvårdsorganisation tenderar att nedprioritera dessa aspekter trots att de är extremt viktiga för patienter under rehabilitering efter cancerbehandling[3–6].

Den utveckling som har skett inom artificiell intelligens (AI) ger nya möjligheter för sjukvården att organisera om[7]. **ASCAPE** (**A**rtificial intelligence **S**upporting **CA**ncer **P**atients across **E**urope) är ett europeiskt samarbetsprojekt som involverar 15 partners från sju länder, inklusive akademiska medicinska centra (Universitetssjukhuset i Örebro koordinerar studien i Sverige), små och medelstora företag, forskningscentra och universitet, som syftar till att utnyttja de senaste framstegen inom AI för att förbättra cancerpatienters livskvalitet och hälsostatus. Specifikt syftar ASCAPE till att erbjuda en individuell uppföljning för patienter med bröst- eller prostatacancer genom AI-baserade modeller som kan prediktera eventuell försämring av patienternas livskvalitet och föreslå potentiella åtgärder för sina läkare för att förbättra livskvaliteten.

PATIENTER FRÅN TRE SJUKHUS

Studien är en prospektiv longitudinell multicenterstudie som inkluderar bröstcancerpatienter från tre olika sjukhus (Universitetssjukhus i Örebro, Akademiska sjukhuset i Uppsala, Hospital Clínic de Barcelona) och prostatacancerpatienter från två sjukhus (Universitetssjukhus i Örebro, Sismanoglion General Hospital of National and Kapodistrian University of Athens) i Europa.

Patienter som är lämpliga för studien är bröstcancer- eller prostatacancerpatienter som planeras få eller nyligen har fått kurativ syftande behandling för sin cancersjukdom. Efter informerat samtycke inhämtar man uppgifter om patientens cancerhistoria från patientjournalen och patienten besvarar också ett validerat frågeformulär avseende livsstil, matvanor och livskvalitet. Frågeformuläret besvaras därefter elektroniskt var tredje månad under ett års tid. Utöver frågeformulär får varje patient ett aktivitetsarmband som ger möjlighet att följa patienternas rörelser och aktivitet, antal steg, kaloriförbrukning, hjärtslag, och sömnkvalitet.

Information avseende hälsan, cancersjukdomen och behandlingen, tillsammans med svar på frågeformulär och aktivitetsarmband och även relevanta data från officiella databaser från det området varje patient bor i (miljödata, väderdata, ekonomiska data), används för att bygga och träna AI-baserade modeller för att förutsäga när och vilken aspekt av patientens livskvalitet som kommer att bli påverkad under den närmaste framtiden. Den informationen kommer att kunna användas av ansvarig läkare med hjälp av en dedikerad ASCAPE-dashboard (bild 1) för att sedan diskutera med varje patient om lämpliga åtgärder för att förbättra livskvaliteten. I ASCAPE-dashboard kommer ansvariga läkaren att kunna följa patientens livskvalitet över tid, se individ-baserade prediktioner av eventuell försämring av livskvaliteten i framtiden – med hjälp av AI-modeller och potentiella interventioner – för att kunna förebygga problem som kan leda till försämrad livskvalitet.

BRED UTVÄRDERING PLANERAS

ASCAPE-dashboard kommer att användas vid

Bild 1. Exempel på hur ASCAPE-dashboard kommer att se ut. Ansvarig läkare kommer att kunna se hur de olika livskvalitetsaspekterna för varje patient ser ut över tid och vilka aspekter som förväntas försämras under den närmaste framtiden enligt AI-baserade modeller.

varje kontakt med läkaren under studiens tid (var tredje månad upp till ett år) som ett underlag för diskussion med patienten.

Den nya sättet att följa upp patienter med hälp av ASCAPE kommer att utvärderas i slutet av den prospektiva studien från tre olika aspekter: patienternas upplevelse, läkares upplevelse, samt hälsoekonomiska aspekter.

Hela uppföljningen i studien kommer att vara på distans, det vill säga att patienten svarar på frågeformulär elektroniskt och kontakt med läkaren eller sköterskan sker per telefon (om läkaren inte bestämmer eller kommer överens med patienten om kontakt via besök på sjukhuset). Övrig kontakt med läkare eller sköterska som inte berör studien kommer att ske enligt klinisk rutin.

15 livskvalitetsaspekter hos bröstcancerpatienter och 12 hos prostatacancerpatienter kommer att undersökas och predikteras inom ramen av ASCAPE-studien. Följande aspekter tas i beaktande hos bröstcancerpatienter: ångest, depression, viktuppgång, kroppsuppfattning, kognitiv påverkan, emotionella besvär, urogenitala besvär, trötthet, värmevallningar, sömnsvårigheter, ledvärk, lymfödem, neurotoxicitet, sexuell dysfunktion, lokala besvär efter kirurgi. Följande aspekter kommer att predikteras för prostatacancerpatienter: ångest, viktuppgång, kognitiv påverkan, erektil dysfunktion, förlust av libido, trötthet, värmevallningar, rektala besvär, urininkontinens, nedre urinvägssymtom och muskuloskeletala besvär.

I Sverige inkluderar studien för närvarande patienter vid Universitetssjukhuset Örebro och man förväntar sig att kunna inkludera patienter vid Akademiska sjukhuset i Uppsala i slutet av 2021. Första studieresultat förväntas i slutet av 2022.

Mer utförlig information om samarbetet och studien kan man hitta i följande länkar:
https://www.ascape-project.eu/
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04879563

REFERENSER

Nardin S, Mora E, Varughese FM, et al. Breast Cancer Survivorship, Quality of Life, and Late Toxicities. Front Oncol. 2020;10:864.

Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. N Engl J Med. 2008;358:1250-61

Shakeel S, Tung J, Rahal R, Finley C. Evaluation of Factors Associated With Unmet Needs in Adult Cancer Survivors in Canada. JAMA Netw Open. 2020;3:e200506.

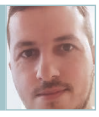
Brédart A, Kop JL, Griesser AC, et al. Assessment of needs, health-related quality of life, and satisfaction with care in breast cancer patients to better target supportive care. Ann Oncol. 2013;24:2151-8.

Paterson C, Robertson A, Smith A, Nabi G. Identifying the unmet supportive care needs of men living with and beyond prostate cancer: A systematic review. Eur J Oncol Nurs. 2015;19:405-18.

Watson E, Shinkins B, Frith E, et al. Symptoms, unmet needs, psychological well-being and health status in survivors of prostate cancer: implications for redesigning follow-up. BJU Int. 2016;117:E10-9.

Hazarika I. Artificial intelligence: opportunities and implications for the health workforce. Int Health. 2020;12:241-245

ANTONIOS VALACHIS, DOCENT, ÖVERLÄKARE,
UNIVERSITETSSJUKHUSET ÖREBRO
ANTONIOS.VALACHIS@ORU.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**

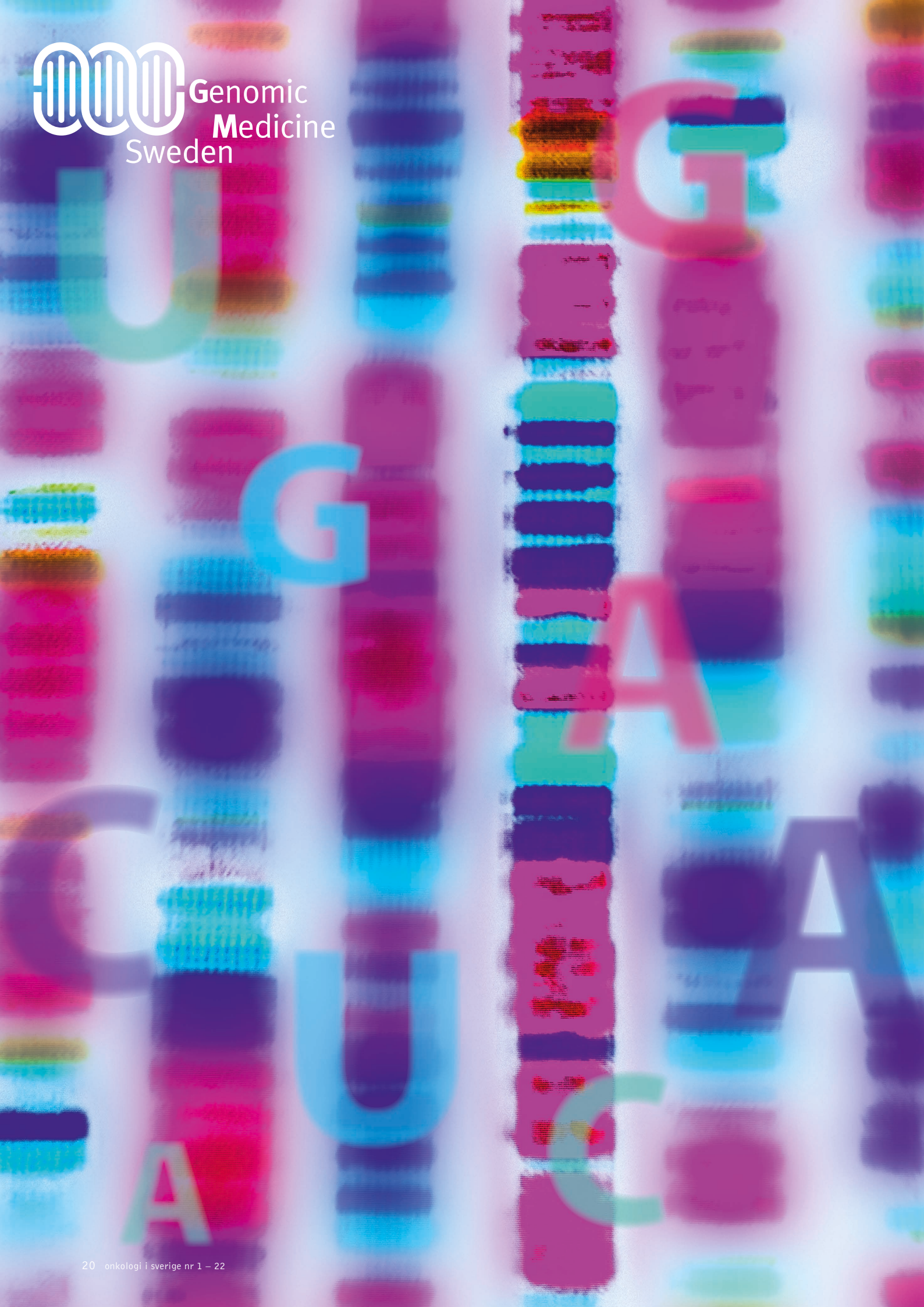
FRESENIUS KABI
caring for life

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, EF, 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 Elektrolytfri). 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 01 2022


Genomic
Medicine
Sweden

Så ska **GMS** göra verklighet av precisionsmedicin inom vården

Precisionsmedicin är ordet på allas läppar sedan några år tillbaka. Den nationella sammanslutningen Genomic Medicine Sweden (GMS), som bildades 2017 av aktörer inom molekylär diagnostik, banar väg för att göra verklighet av begreppet i svensk sjukvård.

Genom att bygga upp en nationell infrastruktur hoppas man inom några år kunna uppnå målet att göra genetiska analyser till en jämnt fördelad och självklar tillgång över hela landet. Nya tekniska framsteg inom gensekvensering har gjort det möjligt att ställa säkrare diagnoser och att skräddarsy behandlingar – de viktigaste nyckelorden inom precisionsmedicin.

För att underlätta ett brett införande av gensekvensbaserad diagnostik har GMS startat genomiska medicincentrum (GMC) i sju regioner med universitetssjukvård. GMC är den primära kontaktpunkten för att utföra bred gensekvensering av patientprover inom sjukvården. Varje center ansvarar för införandet av ny diagnostik i respektive sjukvårdsregion.

GMS har även ett nära samarbete med övriga regioner, näringslivet, patientorganisationer liksom med SciLifeLab, vars diagnostikplattform var själva upprinnelsen till GMS.

KRÄVS LAGFÖRÄNDRING

En av de viktigaste förutsättningarna för en bred implementering av precisionsmedicin är möjligheten att bearbeta och dela data. GMS, som finansieras av bland annat Vinnova, har skapat en gemensam nationell IT-infrastruktur, men för att kunna dela genomikdata mellan regioner krävs det förändringar i den strikta svenska patientdatalagen.

Precisionsmedicin ingår i den nationella strategin att göra Sverige till en ledande nation inom life science. Nyligen beviljades arbetsutskottet för Sällsynta diagnoser inom GMS ett anslag på 6,2 miljoner kronor för projektet ”Digitalt samtycke inom GMS – en förutsättning för Sveriges leverans till 1+MG (1+Million Genomes Initiative)”. Målsättningen är att tillgängliggöra minst en miljon helgenom före 2023.

Det nya anslaget ska bland annat användas till att utveckla och förenkla en digital samtyckesprocess för delning av genomiska data när det gäller sällsynta sjukdomar.

ANVÄNDS VID COVID-19

Några områden där precisionsmedicin med hjälp av gensekvensering redan används inom sjukvården är vid behandling av lungcancer, blodcancer, barncancer samt vissa sällsynta sjukdomar.

Inom cancerdiagnostik görs omkring 10 000 genanalyser årligen i Sverige. Inom en snar framtid räknar man med att utföra runt 65 000 analyser per år för både sällsynta sjukdomar och cancer. Förhoppningen är att bred gensekvensering så småningom även kommer att kunna förbättra behandlingen av diabetes, hjärt-kärlsjukdomar och komplexa psykiatriska sjukdomar. Det är också en effektiv metod för att undersöka hur olika infektionssjukdomar sprids och används redan för covid-19.

Utöver målet att införa precisionsmedicin i sjukvården vill GMS etablera en nationell kunskapsdatabas för genomik samt arbeta för en ökad användning av genomik- och hälsodata inom forskning, utveckling och innovation. Man strävar också efter ett ökat deltagande i kliniska studier. Sverige ingick i höstas ett partnerskap med de nordiska länderna och Nederländerna kring kliniska studier inom cancerområdet. Sverige deltar med MEGALiT, en klinisk studie om precisionsmedicin vid metastaserad cancer.

Nyligen inledde GMS också ett samarbete med Nollvision cancer och den nya innovationsmiljön ”Test Bed Sweden for Clinical Trials and Implementation of Precision Health in Cancer Care” som under fem år finansieras av Vinnova och SweLife.

Genomic Medicine Sweden

Richard Rosenquist Brandell är professor i klinisk genetik och föreståndare för GMS. Så här berättar han om bakgrunden till den stora satsningen:

”När de nya instrumenten för att läsa av DNA kom för drygt tio år sedan blev precisionsmedicin/genomik en trend i Europa, med Genomics England som det stora flaggskeppet. Vi insåg tidigt att den nya sekvenseringsteknologin skulle kunna användas inom klinisk diagnostik och kontaktade SciLifeLab för att börja anpassa tekniken till kliniken. De första enheterna för klinisk genomik startades i Stockholm och Uppsala, sedan tillkom Lund och Göteborg. Vi var en kärntrupp som sedan drog igång GMS runt 2016. Vi kontaktade alla universitetssjukhusen för att fråga om de ville vara med och sökte anslag av Swelife för att göra en förstudie.

Vårt initiativ fick gehör och därefter ansökte vi om – och fick – anslag från Vinnova för att bygga upp GMS. Den nationella styrgruppen för GMS som bildades 2018 är samma som idag.

Det ligger mycket arbete bakom det nationella initiativet som vi har byggt upp. För 15 år sedan kunde jag inte föreställa mig att vi skulle ha uppnått detta. Samarbetsklimatet är så positivt, alla inser att vi måste samarbeta nationellt kring precisionsmedicin och vi breddar både nätverket och definitionen av precisionsmedicin hela tiden. Idag inbegriper det diagnos, behandling och prevention och för oss är det också självklart att samarbeta med industrin, myndigheter och patientföreningar.

Sverige var en av de första i världen med att göra klinisk helgenomsekvensering av patienter med sällsynta sjukdomar, hittills har vi utfört över 10 000 helgenom på tre orter. Inom cancerdiagnostik görs idag mer än 10 000 genanalyser årligen. Målet är att analysera cirka 65 000 prover per år inom både sällsynta sjukdomar och cancer inom fem år.

Planen är att vi ska vara internationellt ledande inom precisionsmedicin om tio år men vissa hinder återstår att överbrygga, till exempel fortsatt långsiktig finansiering och den juridiska problematiken kring datadelning.

Vi kan idag dela data mellan regioner för en enskild individ där det finns en vårdrelation. Men vi kan inte dela data för många individer, så kallad sekundäranvändning, vilket är nödvändigt för att kunna erbjuda precisionsmedicin. För att ändå komma vidare arbetar vi så länge med etiska tillstånd för forskningsprojekt som möjliggör datadelning över landet. Det är viktigt för Sverige att kunna dela data på nationell (och internationell) nivå och en översyn av lagstiftningen är därför nödvändig.

En viktig drivkraft inom GMS är också att precisionsmedicin ska kunna erbjudas jämlikt över landet, oavsett var man bor. Därför har vi startat Genomic Medicine Centers vid universitetssjukhusen som i sin tur servar närliggande regioner.”

DETTA ÄR GENOMIK

En gen är den grundläggande fysiska och funktionella enheten för ärftlighet. Gener består av DNA. Människan har mellan 20 000 och 22 000 gener. Varje individ har två kopior av varje gen, en som ärvs från mamman och en från pappan.

Ett genom är hela arvsmassan, samtliga gener, hos en levande organism. Genomet innehåller all den information som behövs för att bygga upp och upprätthålla organismen. I människor finns, i alla celler som har en kärna, en kopia av hela genomet från vardera föräldern, alltså två uppsättningar av tre miljarder DNA-baspar. Studie av hela arvsmassan, genomet, kallas genomik.

Under de senaste tio åren har det skett en snabb teknikutveckling som har lett till att människans hela arvsmassa (ett genom) kan läsas av (sekvenseras) på mindre än ett dygn och till en bråkdel av kostnaden för det första genomet som analyserades.

Att göra helgenomsekvensering var mycket dyrt för bara cirka tio år sedan. Idag kostar det 30 000 kronor inklusive svar och tolkning. Det är vad det kostade att testa ett fåtal gener tidigare.

Detta har möjliggjort att kraftfulla gensekvenseringstekniker nu kan användas i sjukvården.

Moderna sekvenseringsteknologier bygger på en teknologi som kallas next-generation sequencing (NGS) eller massiv parallell sekvensering (MPS).

Sekvenseringstekniken används till exempel i sjukvården idag vid diagnostik av sällsynta diagnoser och cancer, men även för att hitta genetiska avvikelser hos ett foster, det så kallade NIPT-testet (Non-Invasive Prenatal Testing).

(Källa: genomicmedicine.se)

”Planen är att vara internationellt ledande på området inom tio år”

Professor Richard Rosenquist Brandell var med och grundade GMS för 5 år sedan. Han hoppas att precisionsmedicin är något som i en snar framtid ska komma alla till del, oavsett var man bor i Sverige.

Foto: Pär Olsson

Genomic Medicine Sweden

”Måste växla upp för att göra analyser

Vice ordförande Anders Edsjö är glad över att den molekylära revolutionen har satt patologin i fokus som ett av de viktigaste diagnostiska verktygen.

Foto: Roger Nellsjö

Anders Edsjö, molekylärpatolog och överläkare vid Klinisk genetik och patologi i Lund, är vice ordförande och tillsammans med Johan Botling ansvarig för solida tumörer inom GMS:

tillgängliga för patienter i hela landet”

”Sverige har länge varit ambitiöst inom storskalig genomik. Vi har utvecklat och genomfört analyser inom forskningsprojekt, men trots att vi har haft verktyg klara för kliniskt bruk har de inte implementerats i vården. Det som saknades var bland annat en nationell infrastruktur och för att bygga upp en sådan och få den att fungera med den övriga vården krävdes finansiering och nationella samarbeten. Det är en del av historiken bakom satsningen GMS som också har lett till att vi samarbetar på ett helt annat sätt över hela landet.

Nu behöver vi växla upp för att göra analyserna tillgängliga för patienter i hela landet. Utvecklingen inom gensekvensering går snabbt och nya lösningar tas fram för att möta de kliniska behoven. Den molekylära revolutionen har bland annat satt patologin i fokus och idag finns helt andra verktyg för att ställa diagnos och förutse svar på behandling.

Som patologer har vi draghjälp av två framrusande tåg, utvecklingen av genomiken och den snabba digitaliseringen med framväxt av AI-lösningar för bildbehandling. Ett viktigt problem att lösa för att satsningen på genomik ska kunna få ett kliniskt genomslag är lagstiftningen, där de svenska reglerna begränsar sekundäranvändning av data. Vi har dock gott hopp om att kunna få gehör för de förändringar som krävs. Det finns ett stort intresse för att hitta lösningar liknande dem som redan kommit på plats i våra nordiska grannländer och vi ser goda möjligheter för att ny lagstiftning ska kunna vara införd inom ett par år.

Möjlighet att dela data innebär en stor nytta för patienten. En fungerande nationell struktur ger också likvärdiga möjligheter till behandling över landet.

Vi är glada över uppbyggnaden av GMS och den satsning Vinnova nyligen gjort på en nationell testbädd för utveckling av kliniska studier inom cancerområdet. Nationella kliniska studier som ses i flera europeiska länder behöver dock fortfarande komma på plats. För detta krävs en kraftsamling med kliniker och diagnostiker över hela landet för att alla patienter också ska få tillgång till de senaste läkemedlen.”

Inom professor David Gisselsson Nords ansvarsområde barncancer fungerar redan precisionsmedicin i praktiken tack vare effektiv datadelning och storskaliga genomanalyser av omkring 100 patienter.

Foto: Roger Nellsjö

”Precisionsmedicin ger oss säkrare diagnoser och behandlingsmetoder”

David Gisselsson Nord, professor i molekylär patologi, är nationell samordnare för barncancer inom GMS:

Precisionsmedicin är inte en modefluga, det är ett verktyg som ger oss ännu säkrare diagnoser och behandlingsmetoder samt stora forskningsvinster. Målet är att alla regioner ska vara med på banan, att alla ska få samma tillgång till detta, att vården av cancersjuka barn ska bli jämlik över hela landet.

Inom barncancer har vi redan kommit en bra bit på väg inom datadelning och gensekvensering tack vare finansiering från Barncancerfonden och Socialdepartementet. På basen av våra storskaliga analyser av arvsmassan hos snart 100 patienter har vi möjlighet att styra behandlingar. Dessa fynd gör det också möjligt att hitta högriskpatienter hos vilka tumören kommer tillbaka på grund av cytostatikaresistens och att då istället behandla dem med målstyrda läkemedel. Utökade analyser av arvsmassan i icke-cancerceller hjälper oss också att hitta ärftliga mutationer som ger en ökad känslighet för cellgifter.

När det gäller barncancer finns det mycket litet av ”doctors delay” i Sverige. Tack vare våra kanaler har vi en välfungerande vårdkedja och samarbeten över hela landet. Alla barn i landet bjuds in att delta vilket gör Sverige till ett av de första länderna i världen som erbjuder storskaliga DNA-analyser till alla cancersjuka barn där provmaterialet är tillräckligt bra.

Det viktigaste med GMS är att det är en nationell samordning av klinik och forskning under EN hatt. Inom ramen för det nuvarande projektet inom barncancer, siktar vi dock på att delvis ha avskaffat oss själva om några år – då hoppas vi att helgenomsekvensering ska vara så etablerat att GMS inte längre behövs som draghjälp.

Här är några tydliga exempel från kliniken på patientnytta:

Mjukdelstumör som inte kunde opereras eftersom den satt nära känsliga nervstrukturer, utan behövde cellgiftsbehandling innan. Vanlig histopatologi och immunhistokemi indikerade att det rörde sig om en sorts tumör, men sekvensering av RNA (heltranskriptomsekvensering av tumör) påvisade en genetisk förändring som berättade att det var en helt annan tumörtyp – som ibland ser likadan ut som den första i mikroskopet. Cellgiftsbehandlingen kunde styras så att den passade den sanna diagnosen.

Patient med hjärntumör som behöver cellgiftbehandlas. Storskalig genetisk analys (helgenenomsekvensering av blodprov) påvisade en mycket sällsynt ärftlig sjukdom som gör att patienten endast tål vissa typer av cytostatika; behandlingen kunde därmed styras i rätt riktning.

Patient med mycket aggressiv hjärntumör där ett behandlingsmål för ett nytt målstyrt läkemedel upptäcktes med storskalig genetisk analys (helgenomsekvensering av tumör); läkemedlet används nu som del av behandlingen.

Hematologiansvariga Lucia Cavelier tycker att det är viktigt med samarbete inom precisionsmedicin och att man måste börja tänka mer visionärt när det gäller framtiden inom genomik.

Foto: Pär Olsson

Lucia Cavelier, adjungerad universitetslektor inom medicinsk genetik och genomik vid Uppsala universitet är ansvarig för det hematologiska området inom GMS:

”Helt nödvändigt med samarbeten”

Jag har varit med i GMS från starten. Leukemier klassificeras sedan många år tillbaka av genetik så detta är inget nytt område för oss som jobbar med hematologisk diagnostik. Men det behövdes en samordning av resurser och likartade metoder över landet. Eftersom Sverige är ett litet land och analyserna är dyra behövs samarbeten. Jag har redan haft nytta av GMS i mitt arbete inom klinisk genetik. Sedan 1,5 år använder jag en av våra GMS-genpaneler som är i kliniskt bruk för diagnostik inom hematologi.

Tyvärr förstår inte politikerna ännu riktigt varför det är en så viktig strategisk fråga för ett land att satsa på precisionsmedicin. Att inte använda den teknik och de kunskaper vi har är som att gå runt i blindo, som att arbeta i ett rum utan att tända lampan. Man kan jämföra det med att inte använda internet trots att tillgången finns.

Vi måste börja jobba i större skala, ju mer vi samarbetar desto starkare blir vi. Ju mer information vi har, desto bättre beslut tar vi för våra patienter. Att ha tillgång till data och en effektiv infrastruktur är en lika stor självklarhet som att ha tillgång till vatten i ett hus.

Vi måste tänka mer visionärt men tyvärr har vi en mager finansiering i förhållande till uppdraget. Om fem–tio år tror jag att vi kan koppla ihop gentester, bildanalyser med mera för bästa diagnostiken och rätt behandlingsbeslut.”

Genomic Medicine Sweden

Docent Simon Ekman, bland annat specialist inom lungcancer, betonar vikten av att föra ut kunskapen inom precisionsmedicin till kliniken.

Foto: Andreas Andersson

”GMS gör att vi kan locka hit fler studier”

Simon Ekman, överläkare och docent i onkologi vid Karolinska Universitetssjukhuset och Karolinska Institutet är medlem i svenska planeringsgruppen för lungcancer och nodsamordnare vid Karolinska för svenska PPMC-initiativet – Partnership for Precision Medicine in Cancer. I GMS är hans ansvarsområde klinikerperspektivet:

GMS – LEDNINGSGRUPP OCH MEDVERKANDE REGIONER OCH UNIVERSITET

Medlemmar i ledningsgruppen för GMS:
Richard Rosenquist Brandell, Ordförande
Anders Edsjö, Vice ordförande
Maréne Landström, GMC Norr (suppleant Richard Palmqvist
Lucia Cavelier, GMC Uppsala
Gisela Helenius, GMC Örebro (suppleant Dirk Repsilber
Anna Wedell, GMC Karolinska
Tobias Strid, GMC Sydöstra (suppleant Peter Söderkvist
Lovisa Lovmar, GMC Väst
Hans Ehrencrona, GMC Syd
Anna Lindstrand, sällsynta diagnoser
Bo Jacobsson, komplexa sjukdomar
David Gisselsson Nord, barncancer
Johan Botling, solida tumörer
Lars Engstrand, mikrobiologi
Lars Palmqvist, legala aspekter
Lars-Åke Levin, hälsoekonomi
Maria Johansson, innovation och företagssamverkan
Maria Johansson Soller, utbildning
Mia Wadelius, farmakogenomik
Mikaela Friedman, kommunikation
Paula Mölling, mikrobiologi
Per Sikora, informatik
Therese Fagerqvist, innovation och företagssamverkan
Thoas Fioretos, hematologi
Tobias Strid, informatik
Valtteri Wirta, informatik

Medverkande regioner och universitet:
Medverkande regioner
Region Skåne (Värdregion)
Västra Götalandsregionen
Region Stockholm
Region Uppsala
Region Västerbotten
Region Örebro län
Region Östergötland
Medverkande universitet
Göteborgs universitet
Linköpings universitet
Lunds universitet
Karolinska Institutet
Umeå universitet
Uppsala universitet
Örebro universitet

”Sverige är ett litet land som behöver fler kliniska studier och GMS ger en god möjlighet att göra oss mer attraktiva och locka hit fler studier. Tack vare den väl sammanhållna och organiserade data som finns inom GMS kommer vi att lättare kunna hitta lämpliga patienter för studier, det är styrkan med denna nationella satsning som sammanfaller med flera andra initiativ. Jag är till exempel samordnare vid Karolinska för det nationella nätverket PPMC, Partnership for Precision Medicine in Cancer.

Den testplattform som har skapats av GMS är en stark drivkraft för vidare utveckling, men en stor utmaning är implementeringen, att föra ut resultaten, att se till att alla får tillgång till dem och att man snabbt kan omsätta de diagnostiska fynden till terapier, i och utanför kliniska studier.

Det är viktigt att ta steget ut i kliniken, det finns ett behov av att få tillgång till behandlingar tidigare. Den kunskap som GMS tar fram inom lungcancer kan vi omsätta i praktiken direkt genom att vi snabbt får veta vilka patienter som har bäst nytta av de målinriktade behandlingar som finns. När det gäller lungcancer gör vi redan ganska omfattande molekylär testning och GMS kommer att utveckla detta vidare framöver, exempelvis via multidisciplinära molecular tumour boards, en form av kliniska ronder där man diskuterar genetiska fynd.

Inom lungcancer har vi redan ett välfungerande kollegialt samarbete på nationell nivå där vi diskuterar tumörgenetiska fynd och vi delar kliniska data nationellt via kvalitetsregistret för lungcancer.

Det finns dock utmaningar med nationell datadelning och detta är ett problem som måste lösas vid införandet av precisionsmedicin och här måste patientnyttan stå i fokus.

Individualiserad medicin är egentligen inget nytt. Så kallad skräddarsydd behandling har vi ju arbetat med sedan länge, men dagens precisionsmedicin är ett starkt och viktigt verktyg som ger oss mer information och öppnar upp för ännu mer individanpassad behandling.

Som kliniker är det viktigt att påpeka att det inte bara handlar om att titta på mutationer och andra tumörgenetiska förändringar och sedan köra på. Det gäller att se på resten av patientens egenskaper också, precisionsmedicin i sitt kliniska sammanhang”.

Margareta Haag, ordförande för Nätverket mot cancer, arbetar med patientsamverkan inom GMS och anser att precisionsmedicin är en förutsättning för en jämlik vård.

Foto: Bosse Johansson

”Möjligheten att dela data är helt avgörande för framgång”

Margareta Haag, ordförande Nätverket mot cancer, är ledamot i GMS Samverkansråd:

Vi har varit en del av GMS från början. Det var en självklarhet att vi skulle vara med i styrgruppen för att sätta patienten i fokus. I styrgruppen finns det representanter från Riksförbundet Sällsynta Diagnoser och Nätverket mot cancer och vi arbetar för att få in fler patientorganisationer.

Jag sitter själv i GMS Samverkansråd för ökad förståelse om precisionsmedicin och vi planerar nationella utbildningsaktiviteter för patienter och närstående men också för professionen och för beslutsfattare. Precisionsmedicin är helt enkelt modern, individanpassad vård och att utforma den med patienten i centrum är avgörande för en lyckad implementering.

Syftet med GMS är att förbättra diagnostik, behandling och uppföljning av sjukdomar för att patienter över hela landet ska få tillgång till en bra och jämlik vård. Genom att ta in patienternas perspektiv tidigt i processen kan vården utvecklas snabbare, till exempel när det gäller frågor som informerat samtycke, tillgång till precisionsdiagnostik och behandling, utbildning och principer för datadelning.

För oss patientföreträdare innebär precisionsmedicin ett stort hopp – ett hopp om bot, färre och mindre svåra biverkningar och tid för liv!

I dag har flera lungcancerpatienter räddats tack vare precisionsmedicin och de är förstås oerhört glada över att kunna leva ett relativt bra liv utan biverkningar.

Det viktigaste för GMS i nuläget är möjligheten att dela data. Om man inte får dela data händer inget. Idag går det inte ens att dela journaler mellan olika kliniker på grund av olika system. Det är först när det kommer en ny lagstiftning som saker kan börja hända, just nu står vi på vänt.

Samverkan 2.0 är ett projekt för hållbart patientsamarbete där vi tar fram en verktygslåda för att kunna skapa en framgångsrik samverkan mellan akademi, profession, vårdgivare, patient/patientföreträdare, politik och industri. Det är ett gemensamt initiativ med representanter från Riksförbundet för Sällsynta Diagnoser, Nätverket mot cancer, Regionalt Cancercentrum Stockholm-Gotland, Forum spetspatient, Biobank Sverige, GMS och ATMP Sweden.

En förutsättning för en framgångsrik utveckling av vården är en personcentrerad vård på alla nivåer: patient med enskild läkare, forskare, chefer i vård och myndighet, industri och politik.”

Genomic Medicine Sweden

”Kunskapen måste öka hos både professionen och allmänheten”

Kommunikationsansvariga Mikaela Friedman arbetar för att öka kunskapen om precisionsmedicin hos patienter, professionen och beslutsfattare.

Foto: Pär Olsson

Mikaela Friedman är samverkanskoordinator och kommunikationsansvarig för GMS:

”Jag har en bakgrund inom SciLifeLab där jag arbetade med utåtriktad verksamhet och byggde upp nätverk för unga forskare.

Kommunikation är A och O, särskilt inom ett så komplext område som precisionsmedicin. Precisionsmedicin handlar om förbättrad, mer individanpassad vård och för att öka kunskapen och skapa förståelse för området gäller det att nå ut till många på ett lättbegripligt sätt. GMS vill lyfta de stora övergripande frågorna, binda samman och dela den kunskap som finns över hela landet. I GMS nationella infrastruktur ingår kliniker, forskare och jurister och i vårt stora nätverk samarbetar vi med många aktörer inom näringslivet, SciLifeLab, patientföreningar och myndigheter.

Sedan ett par år har vi blivit mer och mer synliga och även lyckats nå ut till beslutsfattare.

Det är viktigt att öka kunskapen om precisionsmedicin hos både professionen och allmänheten/patienterna. Vi arbetar tillsammans med patientföreträdare för att skapa utbildningsinsatser och dialog, bland annat med hjälp av informationsmaterial och webinarier med patientberättelser.

Patienternas kunskaper och erfarenheter är väldigt viktiga att ta tillvara när precisionsmedicin införs allt mer i sjukvården. Eftersom läkarna måste kunna möta och svara på patienternas frågor behöver även kunskapen inom professionen ökas. Under förra året har vi haft en serie med uppskattade digitala lunchseminarier och ett antal artiklar i Läkartidningen.

Vi har nyligen skickat ut en stor enkät till läkare för att få veta hur de använder precisionsmedicin i sin verksamhet, vilken kunskap de har inom området och om de önskar få fortbildning.

En utmaning för oss är att GMS är så stort och huvudsakligen virtuellt. När alla är utspridda på olika håll måste man jobba lite mer för att skapa en känsla av gemenskap och samhörighet. Pandemin har ju dessutom gjort det ännu svårare för oss att träffas fysiskt.

När det gäller framtiden är breda genetiska tester inom vissa områden redan rutin och inom fem år kommer det att bli ännu fler. Utvecklingen kommer att gå stegvis, men inom tio år kommer gentester sannolikt att användas också för de stora folksjukdomarna.”

SAMTLIGA TEXTER GENOMIC MEDICINE SWEDEN:

EVELYN PESIKAN
FRILANSJOURNALIST OCH
MEDICINSK SKRIBENT

Dags att utrota livmoderhalscancer!

– snart kan frukterna skördas av en intensiv utveckling inom screening

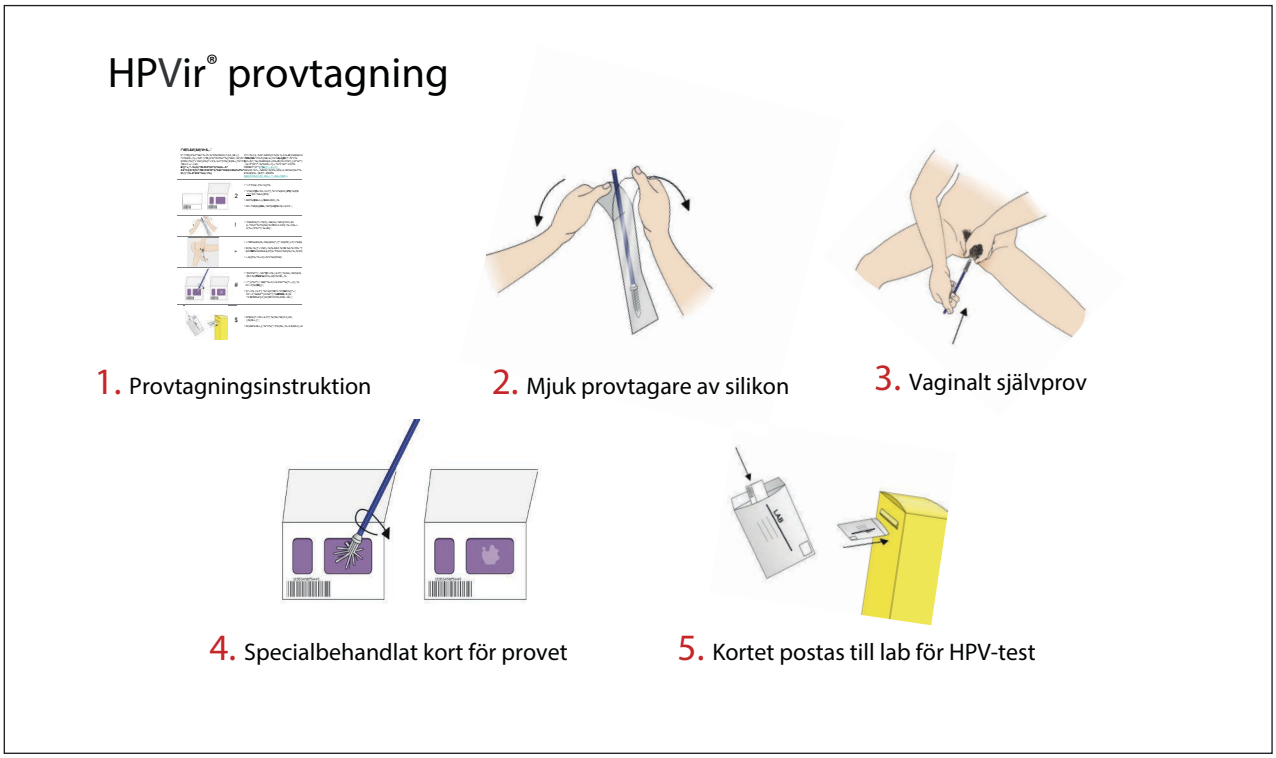
Livmoderhalscancer kan bli det första exemplet på att det går att utrota en cancersjukdom. Genom att spetsa till screeningen kan vi mer effektivt identifiera kvinnor med förstadier och ge dem adekvat behandling. Vaccinationsprogrammet håller redan på att trycka tillbaka HPV i den unga generationen, och tillsammans kommer detta att ge allt färre fall. Men än återstår mycket arbete för att uppnå denna nollvision. En viktig del är att utveckla en mer kostnads- och behandlingseffektiv screening, skriver här professor **Ulf Gyllensten** vid Uppsala universitet.

Införandet av det organiserade screeningprogrammet för att identifiera kvinnor med cellförändringar i slutet av 1950-talet, halverade antalet kvinnor som utvecklade livmoderhalscancer. Från mitten på 1980-talet har screeningen dock nått en platå och antalet fall har slutat att minska. Det beror troligen på flera orsaker, men det är främst två skäl man pekar på. Först en bristande täckningsgrad, där cirka 20–30 procent av kvinnorna inte deltar i screeningen trots att de kallas varje år. Och dessutom att det tidigare screeningtestet (cytologi) har en för låg sensitivitet, vilket kan ge falskt negativa provsvar. Genom att åldersgränsen för att inbjudas till screeningen lagts lågt (tidigare cirka 58 år) har också en stor grupp äldre kvinnor inte deltagit, trots att risken att utveckla livmoderhalscancer och avlida av denna, ökar med åldern.

Bristerna i screeningen har med tiden blivit allt mer uppenbara, samtidigt som den primära orsaken till livmoderhalscancer, infektion med onkogena former av HPV, tidigare inte varit fokus i screeningen. Det har tagit nästan 40 år från att det vetenskapliga beviset för att livmoderhalscancer orsakas av HPV publicerades (1983), till att denna kunskap idag ligger till grund för screeningens upplägg, i form av primärscreening baserat på HPV-test. Skall det verkligen behöva ta så lång tid innan en så banbrytande vetenskaplig upptäckt kommer till klinisk nytta? Sätt det i jämförelse med vad vi upplevt det senaste året, när nya covid 19-vaccin, tester och mediciner utvecklats och genomgått kliniska prövning, och nått behövande patienter inom en tidsram av månader.

ÄNDRADE REKOMMENDATIONER

De senaste åren har Socialstyrelsens rekommendationer för screeningen för livmoderhalscancer stegvis ändrats från att förorda användningen av cytologi som primärtest och HPV som reflextest för kvinnor med avvikande cellprov, till att istället använda HPV som primärtest och cytologi som reflextest. Tanken med det nuvarande upplägget är att ett HPV-test har en bra sensitivitet, och att man med cytologi som reflextest skall hitta de kvinnor som redan utvecklat cellförändringar. Ett pro-



Figur 1. Självprovtagning för HPV-test enligt HPVir-metoden. Provet tas med en mjuk silikonborste och appliceras på provtagningskortet. Ett färgomslag på kortet visar att materialet (vaginalsekret) har fastnat på kortet. Efter att materialet torkat kan kvinnan skicka kortet via vanlig post till laboratoriet för HPV-test.

”Ett problem är ett antal kvinnor är HPV-infekterade, och därmed i riskzonen att få cancer, men har i screening-ögonblicket normala cellprov med cytologi. En del av dessa kommer med stor sannolikhet att spontant läka ut sin infektion, men några kommer troligen senare att utveckla cell-förändringar.”

blem är ett antal kvinnor är HPV-infekterade, och därmed i riskzonen att få cancer, men har i screeningögonblicket normala cellprov med cytologi. En del av dessa kommer med stor sannolikhet att spontant läka ut sin infektion, men några kommer troligen senare att utveckla cellförändringar. För denna grupp av kvinnor har man introducerat mer komplicerade uppföljningsstrategier.

Vi har under ett antal år utvecklat och validerat en alternativ strategi för att åtgärda bristerna i den nuvarande screeningen. Denna modell, kallad HPVir, bygger på fyra delar, 1) självprovtagning av vaginalsekret på ett provtagningskort som kvinnan skickar in till laboratoriet med vanlig post för en HPV-test, 2) en känslig test för högrisk HPV, 3) uppföljning av HPV-positiva kvinnor genom att upprepa självprovtagningen och HPV-testet inom tre–fyra månader. Syftet är att hitta kvinnor med långvarig (kronisk) HPV-infektion. De flesta kvinnor (och män) kan spontant läka ut en HPV-infektion och behöver ingen behandling, men ett antal blir inte av med sin infektion, och dessa kan över tid utveckla cancer. Under de tre–fyra månaderna mellan de två HPV-testerna brukar cirka 40 procent av kvinnorna läka ut infektionen spontant, och dessa behöver ingen uppföljning. 4) Dessutom tycker vi att man skall erbjuda självprovtagning till kvinnor ända upp till 80 år, för att dessa skall få samma skydd under hela sitt liv.

MÅSTE VALIDERAS KLINISKT

När vi började med att erbjuda självprovtagning (2009) i Uppsala var detta i första hand för att nå de kvinnor som inte deltar i screeningen. Satsningen var mycket lyckad, och nästan 40 procent av de kvinnor som inte deltagit under mer är sex år tog ett självprov och kunde därmed screenas. För att självprovtagning för HPV-test skall kunna erbjudas som ett likvärdigt alternativ till provtagning av vårdpersonal måste både provtagningsmaterial och HPV-test valideras kliniskt, som ett sammanhängande koncept.

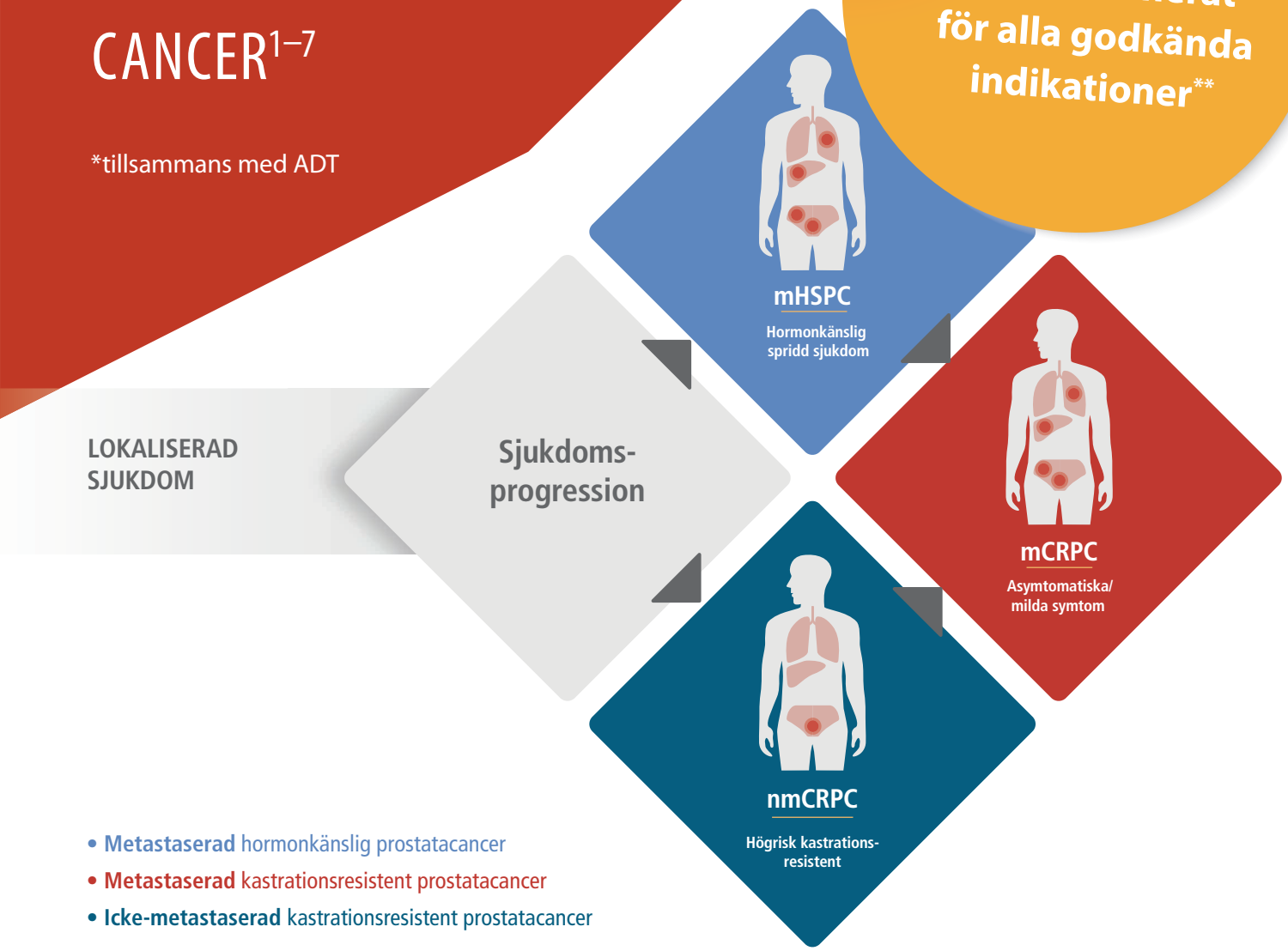
HPVir-konceptet har validerats i en lång rad studier. När kvinnan tar ett självprov är det sekret från vagina som provtas, det vill säga inte prov från livmodertappen (cervikala celler) som när vårdpersonal tar provet. Det är därför nödvändigt att validera att självprovtagning från vaginalsekret ger ett lika tillförlitligt påvisande av en HPV-infektion som när vårdpersonal tar ett

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

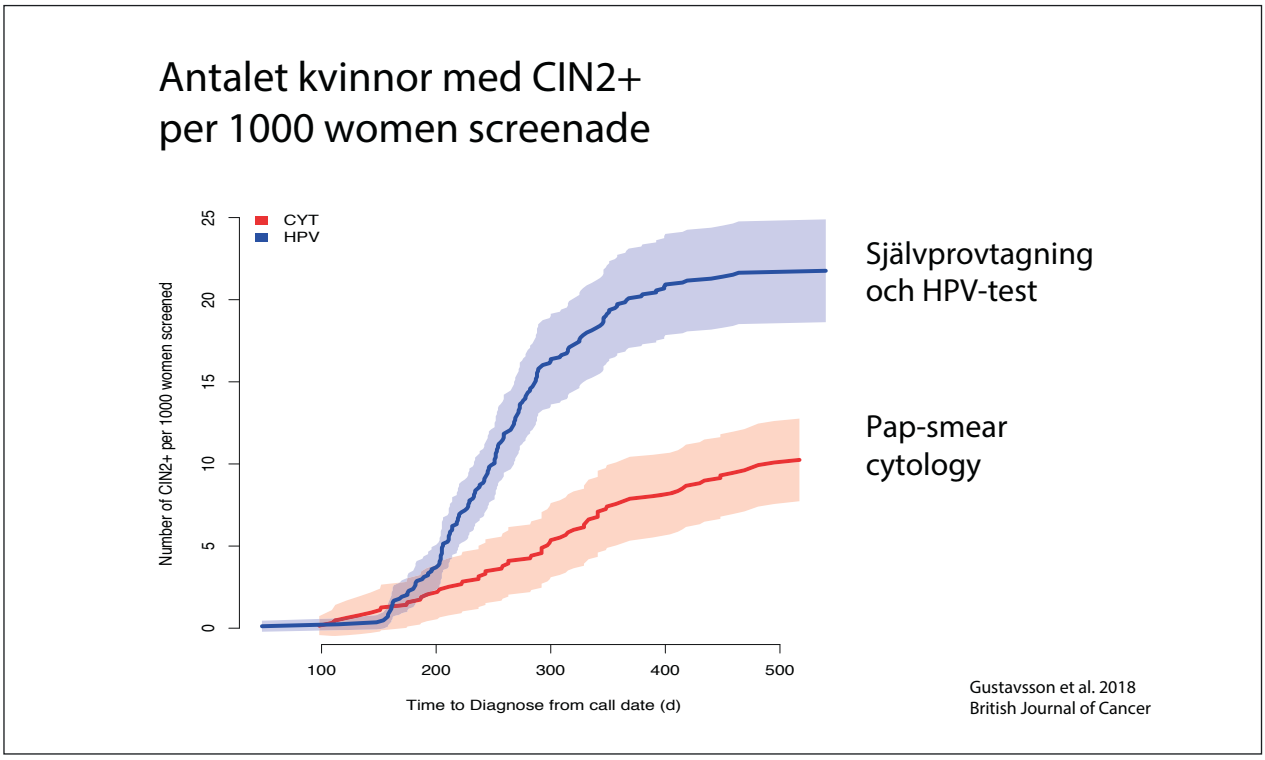
** TLV:s beslut 2021-11-20: Subventioneras endast för behandling av 1) icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) hos vuxna män som löper hög risk för att utveckla metastaserad sjukdom, 2) metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män i kombination med androgen deprivationsterapi (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



Figur 2. Jämförelse mellan screening baserad på självprovtagning och upprepat HPV-test och screening baserad på cytologi och uppföljande HPV-test med avseende på detektionen av kvinnor med allvarlig dysplasi (CIN2+). Strategin med självprovtagning resulterade i detektiven av mer än dubbelt så många kvinnor med CIN2+. Resultaten från randomiserad studie (ref 6).

prov på livmodertappen. Vi har i ett antal studier visat att HPV-screening baserad på självprovtagning med HPVir är lika tillförlitlig som när vårdpersonal tar provet, både för att identifiera kvinnor med en HPV-infektion som för att hitta allvarliga cellförändringar (CIN2+ eller HSIL).

En annan viktig fråga är om provet kan tas när som helst under menscykelns blödningsfria dagar. I en unik studie lät vi ett antal kvinnor ta ett självprov varje dag under en hel menscykel, och vi kunde visa att HPVir ger samma testsvar alla dagar under hela provtagningsperioden; antingen var man HPV-positiv eller HPV-negativ. Detta gör att kvinnan tryggt kan ta provet när det passar henne själv, utan tanke på menscykelns faser.

Det provkort vi använder är mycket robust och provmaterialet på kortet är stabilt även i rumstemperatur under mycket lång tid (mer än 15 år). Detta innebär att prover som eventuellt kan bli försenade under posttransport eller hamna på villovägar fortfarande ger säkra analyssvar. Kort med provmaterial är dessutom smittsäkert för den personal som ska hantera dem. I en studie undersökte vi prov tagna i djungelbyar i Laos, och trots att de legat i tropisk temperatur med hög fuktighet under lång tid, fungerade HPVtestet perfekt. Provtagningskortet gör också att det blir enkelt och billigt med biobankning av kliniska prover.

REPETERAT SJÄLVPROV

För att förbättra sensitivitet i screeningen använder vi oss av repeterat självprov och HPV-test, för att hitta kvinnor med allvarliga cellförändringar. Genom en stor randomiserad klinisk studie i Uppsala kunde vi visa att med repeterat självprov och HPV-test kunde vi identifiera dubbelt så många kvinnor med allvarliga cellförändringar i jämförelse med den kliniska rutin som då användes i Uppsala, vilken byggde på kallelse till barnmorska, cellprov och cytologi som primärtest och HPV som reflextest. Skillnaden mellan dessa två strategier hade troligen varit något mindre om vi hade kunnat jämföra med den idag rekommenderade strategin, det vill säga HPV-test som primärtest och cytologi som reflextest.

Vår strategi med HPVir var också betydligt snabbare från kallelse till diagnos, vilket minskar risken för kvinnan att utveckla allvarliga cellförändringar eller cancer i väntan på sitt provsvar. Användningen av repeterat HPV-test, som ger hög sensitivitet, gör att fler kvinnor med allvarlig diagnos (CIN2+ eller HSIL) identifieras, och enligt vårdprogrammet bör dessa erbjudas behandling eller vara under observation. Det pågår flera projekt för att utveckla ett uppföljande test för att

”För att självprovtagning för HPV-test skall kunna erbjudas som ett likvärdigt alternativ till provtagning av vårdpersonal måste både provtagningsmaterial och HPV-test valideras kliniskt, som ett sammanhängande koncept.

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

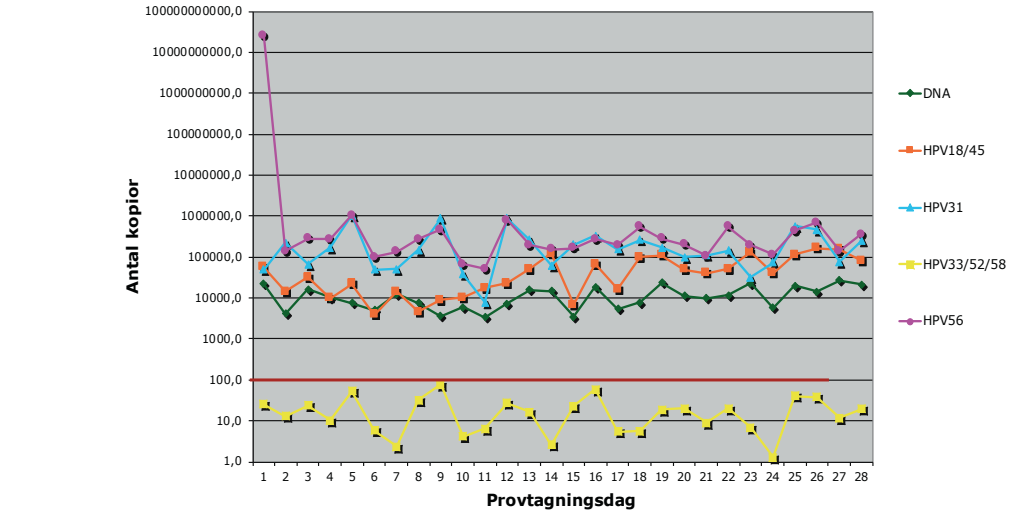
* Spontanrapporter efter marknadsintroduktion.

¥ 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.



Sanner et al. 2015, 73, Pages 1–7.

Figur 3. När under menscykeln är ett självprov informativt för HPV-test? För att svara på detta gjorde vi en studie (ref 3) där ett antal kvinnor tog ett självprov varje dag under en månad. I bilden visas resultaten för en av dessa kvinnor, med mängden av olika HPV-typer på y-axeln under de enskilda dagarna (x-axeln). I detta fall var kvinnan infekterad med ett antal olika HPV-typer och infektionen kunde detekteras alla dagarna. Studien visade att testet gav samma svar oavsett vilken dag i menscykeln kvinnan tog provet, och att självprovtagning därför inte är beroende av vilken dag provet tas.

skilja de kvinnor med CIN2+ eller HSIL som spontant skulle kunna läka ut sina cellförändringar från de som har hög risk att utveckla cancer. Ett sådant test skulle bidra till att minska överbehandlingen, och de gynekologiska klinikerna skulle kunna fokusera uppföljningen på de kvinnor som löper den största risken.

Den ökande medellivslängden gör att det finns en stor grupp kvinnor som inte har deltagit i screening under ett antal år och åtnjutit det skydd som deltagande i screening erbjuder. HPVir-konceptet har validerats och fungerar bra för självprovtagning och HPV-test för kvinnor upp till 80 års ålder. Resultaten visar att kvinnor i alla åldrar enkelt och tillförlitligt kan ta ett självprov för HPV-test. Prevalensen av högrisk HPV bland äldre kvinnor (cirka fyra procent i våra studier) är något lägre än bland kvinnor som idag ingår i screeningen (fem–sex procent i våra studier), men dessa kvinnor är precis som den yngre gruppen i riskzonen att utveckla allvarliga cellförändringar som kan leda till cancer. Det måste ju betraktas som självklart att även denna åldersgrupp skall erbjudas en effektiv screening, när det nu finns utprovade och kostnadseffektiva metoder.

GER STORA BESPARINGAR

Huvudorsaken till att använda självprovtagning är att det ger högre deltagande i screeningen, och därmed en mer effektiv cancerprevention. Men självprovtagning kan också innebära stora besparingar för samhället och individen. Våra hälsoekonomiska studier har visar att en screening som bygger på självprovtagning och repeterat HPV-test kan medföra besparingar med upp till 50 procent för vården. För Sverige som helhet, där screening uppskattas kosta cirka 500 mkr per år, innebär det ansenliga besparingar. Och till detta kommer besparingar för kvinnan som inte behöver ta ledigt från jobbet eller bekosta en resa till vårdcentral. Det finns således både ekonomiska och kliniska argument för att självprovtagning borde erbjudas och införas för de kvinnor som så önskar. Det senaste året har självprovtagning börjat användas i flera länder. I flera regioner i Sverige pågår storskaliga försök med självprovtagning. Socialstyrelsen utfärdade våren 2020 tillfälliga rekommendationer som ger regionerna möjlighet att erbjuda självprovtagning med anledning av covid 19-pandemin. För närvarande pågår en översyn av rekommendationerna och givet det starka vetenskapliga stödet för att självprovtagning är tillförlitligt, så är det hög tid att Socialstyrelsen förordar denna möjlighet.

Det dock viktigt att de koncept för självprovtagning som skall tas i bruk har genomgått omfattande klinisk validering. För att självprovtagning skall ge tillförlitliga resultat måste hela kedjan, från provtagningsmaterial till HPV-test ha genomgått en validering tillsammans. Att bara, som vissa regioner har gjort, använda en provtagare utvecklad för andra ändamål och kombinera det med ett HPV-test optimerat för cellprover från cervix, gör att det inte går att garantera screeningens kvalitet. Metastudier av självprovtagning pekar just på att olika provtagningsmetoder har olika

sensitivitet, och att det efterföljande HPV-testet måste ha tillräcklig känslighet för att kompensera för eventuella skillnader i provtagningen.

En ytterligare förändring av den nuvarande screeningen vore att erbjuda även yngre kvinnor (23–30 år) HPV-test istället för cytologi. HPV-prevalensen i denna åldersgrupp är högre och infektionsmönstret mer dynamiskt än i äldre ålder. Många läker ut en infektion men blir ånyo infekterade, men med repeterad HPV-test skulle man effektivt kunna ringa in de unga kvinnor som inte spontant läker ut sina infektioner och fokusera uppföljningen därefter.

Det andra åtgärden för att kunna utrota livmoderhalscancer är att vaccinationsprogrammet fortsätter, så att framtida generationer får ett fullgott skydd. De nuvarande vaccinerna är profylaktiska och täcker huvuddelen av de cancer-associerade HPV-typerna, men det pågår satsningar för att vaccinera om de flickor som fick den första generationen av HPV-vaccin, som hade en mer begränsad täckning av HPV-typer, och även erbjuda kvinnor i samma ålder som inte fick något vaccin en möjlighet.

Sammantaget finns det anledning att vara optimistisk och tro att livmoderhalscancer går att utrota. Det gäller i första hand i västvärlden, eftersom det i många delar av världen saknas screening och vaccinationsprogrammen har ännu inte samma omfattning. Men givet att utvecklingen fortsätter, kommer denna börda för kvinnohälsan även på global nivå att kunna utraderas.

REFERENSER

1. Use of FTA card for dry collection, transportation and storage of cervical cell specimen to detect high-risk HPV. Gustavsson I, Lindell M, Wilander E, Strand A, Gyllensten U. J Clin Virol. 2009 Oct;46(2):112-6. doi: 10.1016/j.jcv.2009.06.021.

2. Type-specific detection of high-risk human papillomavirus (HPV) in self-sampled cervicovaginal cells applied to FTA elute cartridge. Gustavsson I, Sanner K, Lindell M, Strand A, Olovsson M, Wikström I, Wilander E, Gyllensten U. J Clin Virol. 2011 Aug;51(4):255-8. doi: 10.1016/j.jcv.2011.05.006.

3. Daily self-sampling for high-risk human papillomavirus (HR-HPV) testing. Sanner K, Wikström I, Gustavsson I, Wilander E, Lindberg JH, Gyllensten U, Olovsson M. J Clin Virol. 2015 Dec;73:1-7. doi: 10.1016/j.jcv.2015.09.016)

4. Detection of human papillomavirus among women in Laos: feasibility of using filter paper card and prevalence of high-risk types. Phongsavan K, Gustavsson I, Marions L, Phengsavanh A, Wahlström R, Gyllensten U.Int J Gynecol Cancer. 2012 Oct;22(8):1398-406.

5. Short-time repeat high-risk HPV testing by self-sampling for screening of cervical cancer. Gyllensten U, Sanner K, Gustavsson I, Lindell M, Wikström I, Wilander E. Br J Cancer. 2011 Aug 23;105(5):694-7. doi: 10.1038/bjc.2011.277).

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

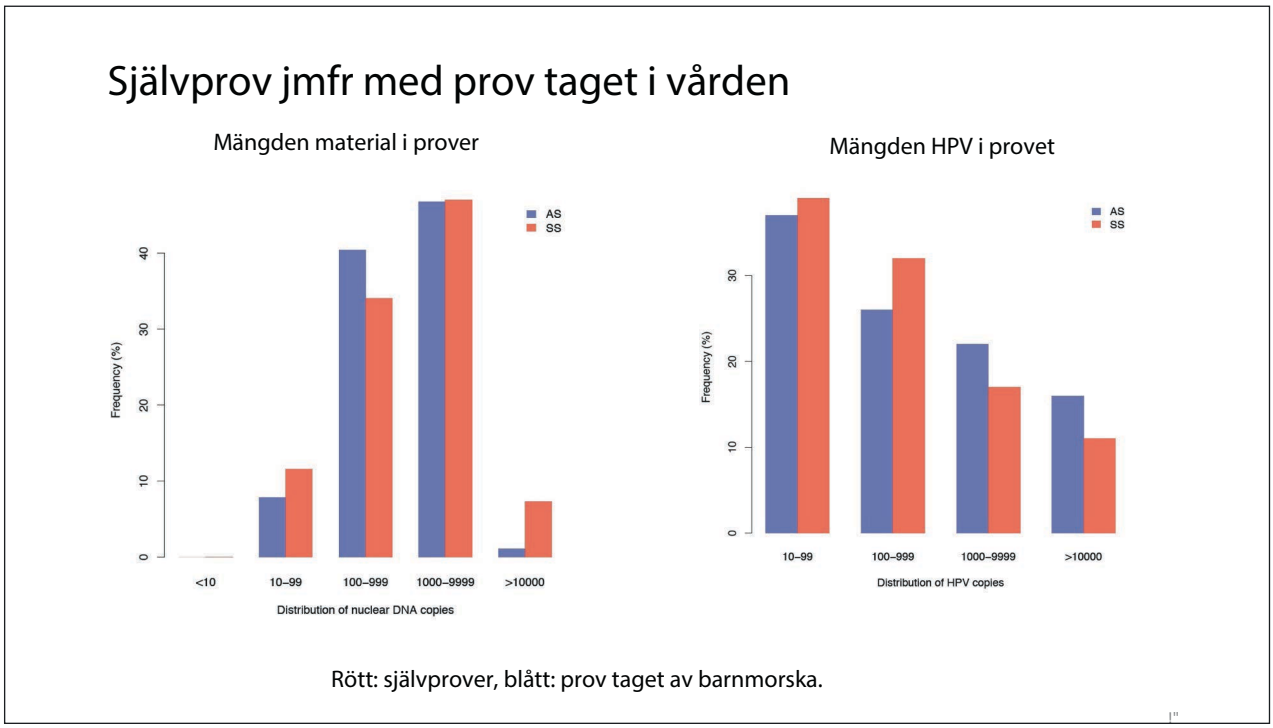
▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

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



Figur 4. Jämförelse mellan självprovtagning (SS) och provtagning i vården (av barnmorska eller läkare) (AS) för HPV-test.Resultat av randomiserad studie med avseende på hur mycket material som finns i provet (vänstra histogrammet) och mängden HPV (högra histogrammet). Ingen skillnad kunde uppvisas mellan de olika typerna av provtagning när det gäller vare sig mängden provmaterial eller i påvisbarheten av HPV (ref 7).

6. Randomised study shows that repeated self-sampling and HPV test has more than twofold higher detection rate of women with CIN2+ histology than Pap smear cytology. I Gustavsson, R Aarnio, M Berggrund, J Hedlund-Lindberg, A-S Strand, K Sanner,, I Wikström, S Enroth, M Olovsson and U Gyllensten. British Journal of Cancer, 2018, 1–9 | doi: 10.1038/bjc.2017.485

7. Randomised study of HPV prevalence and detection of CIN2+ in vaginal self-sampling compared to cervical specimens collected by medical personnel. Gustavsson I, Aarnio R, Berggrund M, Hedlund-Lindberg J, Sanner K, Wikström I, Enroth S, Olovsson M, GyllenstenU. Int J Cancer. 2019 Jan 1;144(1):89-97. doi: 10.1002/ijc.31637. Epub 2018 Oct 29.

8. Comparison of vaginal self-sampling and cervical sampling by medical professionals for the detection of HPV and CIN2+: A randomized study, Riina Aarnio, Isabella Isacson, Karin Sanner,Inger Gustavsson, Ulf Gyllensten, Matts Olovsson. Int. J. Cancer. 2021;1–9. DOI: 10.1002/ijc.33482

9. Cervical dysplasia in elderly women performing repeated self-sampling for HPV testing. Lindström AK, Hermansson RS, Gustavsson I, Hedlund Lindberg J, Gyllensten U, Olovsson M. PLoS One. 2018 Dec 5;13(12):e0207714. doi: 10.1371/journal.pone.0207714. eCollection 2018.

10. Projected cost-effectiveness of repeat high-risk human papillomavirus testing using self-collected vaginal samples in the Swedish cervical cancer screening program. Östensson E, Hellström AC, Hellman K, Gustavsson I, Gyllensten U, Wilander E, Zethraeus N, Andersson S. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013 Jul;92(7):830-40. doi: 10.1111/aogs.12143. Epub 2013 Apr 22.

11. Cost-effectiveness analysis of repeated self-sampling for HPV testing in primary cervical screening: a randomized study. Riina Aarnio, Ellinor Östensson, Matts Olovsson, Inger Gustavsson, Ulf Gyllensten. BMC Cancer; 2020; 20:645. https://doi.org/10.1186/s12885-020-07085-9.

12. Real-time PCR-based system for simultaneous quantification of human papillomavirus types associated with high risk of cervical cancer. Moberg M, Gustavsson I, Gyllensten U. J Clin Microbiol. 2003 Jul;41(7):3221-8.

13. Comparison between the Hybrid Capture 2 and the hpVIR real-time PCR for detection of human papillomavirus in women with ASCUS or low grade dysplasia. Gustavsson I, Juko-Pecirep I, Backlund I, Wilander E, Gyllensten U. J Clin Virol. 2009 Jun;45(2):85-9. doi: 10.1016/j.jcv.2009.04.012. Epub 2009 May 17.

14. Clinical validation of the HPVIR high-risk HPV test on cervical samples according to the international guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for cervical cancer screening. Gustavsson I, Aarnio R, Myrnäs M, Hedlund-Lindberg J, Taku O, Meiring T, Wikström I, Enroth S, Williamson AL, Olovsson M, Gyllensten U. Virol J. 2019 Aug 22;16(1):107. doi: 10.1186/s12985-019-1216-7.

15. Acceptability of self- collection for human papillomavirus detection in the Eastern Cape, South Africa. Ongeziwe Taku, Tracy L. Meiring, Inger Gustavsson, Keletso Phohlo, Mirta Garcia- Jardon, Zizipho Z. A. Mbulawa, Charles B. Businge, Ulf Gyllensten, Anna-Lise Willamsson. PLoS ONE 2020; 15(11): e0241781. https:// doi.org/10.1371/journal.pone.0241781

INGER GUSTAVSSON, FORSKNINGSINGENJÖR OCH ANSVARIG FÖR HPV-LAB VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, INGER.GUSTAVSSON@IGP.UU.SE

ULF GYLLENSTEN, PROFESSOR VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, ULF.GYLLENSTEN@IGP.UU.SE

NT-rådet rekommenderar Libtayo®(cemiplimab) för avancerad kutan skivepitelcancer (CSCC) och icke-småcellig lungcancer (NSCLC)[1]

NYA BEHANDLINGSMÖJLIGHETER MED LIBTAYO®

- **FÖRSTA och ENDA godkända immunterapin** för både avancerad CSCC och avancerad basalcellscancer (BCC)[2]
- NT-rådet rekommenderar LIBTAYO för:
  - **första linjens behandling av NSCLC**[1–3]
  - **behandling av avancerad CSCC**[1,2]
- LIBTAYO är **rekommenderat i Nationellt vårdprogram:** Skivepitelcancer i huden[4]

Läs gärna mer på www.libtayo.se

LIBTAYO® (cemiplimab)

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.

Referenser: 1. NT-rådets yttranden till regionerna 2021-11-19 och 2021-01-15. **2.** LIBTAYO® produktresumé oktober 2021. **3.** Sezer A, Kilickap S, Gümü M, et al. Lancet. 2021;397(10274):592-604. **4.** Regionala Cancercentrum i samverkan; Nationellt vårdprogram: Skivepitelcancer i huden, Kapitel 12 Onkologisk behandling och 12.9 Immunterapi. 2021-05-19, version 1.0.

▼ **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-2100726 (v 1.0) Aug 2021

SANOFI GENZYME | REGENERON

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

Ökad precision i

”Testning med PSA är vanligt både bland män i en hög ålder där man inte påvisat någon nytta med tidig diagnostik och det är även vanligt med alltför frekvent testning bland yngre män. Detta leder till ett stort antal onödiga biopsier med benignt utbyte, ett stort antal biopsi-relaterade infektioner, och påtaglig överdiagnostik.”

prostatacancerdiagnostiken

– hög tid för en ny utvärdering av screening?

Nationell screening för prostatacancer har inte införts i Sverige eftersom dagens metoder medför överdiagnostik som leder till att många vävnadsprover tas i onödan. En ny studie från Karolinska Institutet, som publicerats i New England Journal of Medicine, visar att magnetkameraundersökning (MR) och riktade vävnadsprover har potential att kraftigt minska överdiagnostiken. Resultaten presenterades i fjol under den stora urologikongressen EAU21.

”Våra resultat från en stor randomiserad studie visar att moderna metoder för prostatacancerscreening bibehåller fördelarna med screening samtidigt som nackdelarna kraftigt minskas. Detta innebär att det största hindret för införande av nationell screening lyfts bort”, sammanfattar här forskarna **Tobias Nordström** och **Martin Eklund.**

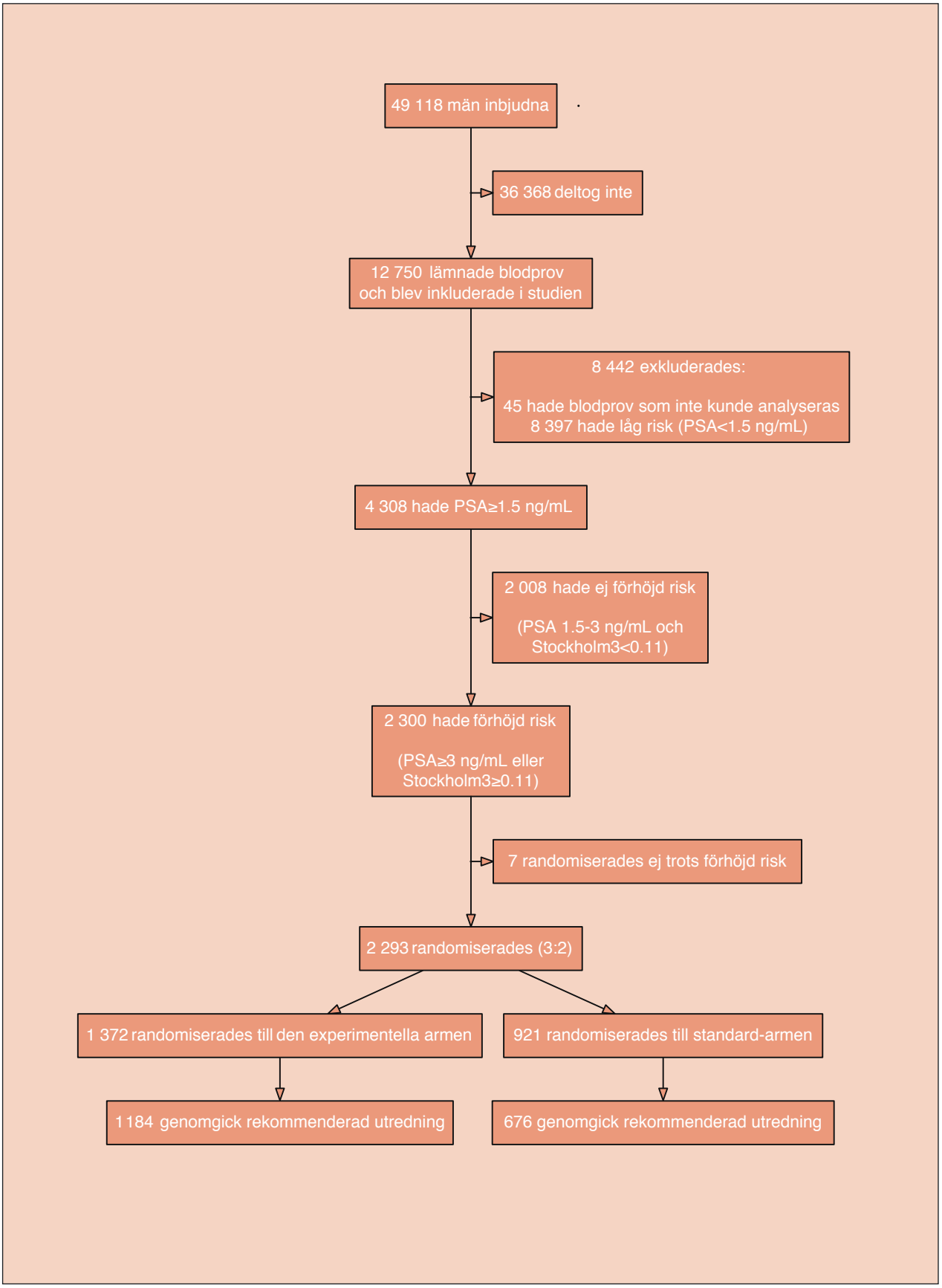
Dödligheten i prostatacancer har långsamt minskat på senare år, men fortfarande avlider ungefär var tjugonde svensk man av sjukdomen, och cirka 10 000 män får årligen diagnosen. En stor europeisk randomiserad screeningstudie har visat en minskning av dödligheten med cirka 20 procent med organiserad screening när man använder traditionell prostatabiopsi för män med stegrat PSA (prostata-specifikt antigen; ≥3 ng/ml), och den svenska grenen av studien visade ännu större effekt[1–2]. Trots detta har beslutet från Socialstyrelsen, senast 2018, varit att rekommendera emot screening, då den positiva effekten på dödlighet överskuggats av negativa sidor. Det främsta argumentet har varit att många män skulle riskera att få en prostatacancerdiagnos och därefter behandling, trots att deras cancer inte skulle leda till symtom eller utvecklas till allvarlig sjukdom (överdiagnostik). Dock uppmuntrar samtidigt Socialstyrelsen regionala initiativ för utvärderande av organiserad prostatacancertestning (OPT) och man noterade att flera kompletterande tester som potentiellt skulle kunna förbättra diagnostiken finns.

ONÖDIGA BIOPSIER

Sedan PSA-testet introducerades under 1990-talet har vi sett en kraftig ökning av opportunistisk testning med PSA och cirka två tredjedelar av män i Stockholmsområdet genomgår nu PSA-testning. Detta har också lett till en stadig ökning av prostatacancer-incidensen. Testning med PSA är vanligt både bland män i en hög ålder där man inte påvisat någon nytta med tidig diagnostik och det är även vanligt med alltför frekvent testning bland yngre män[3]. Detta leder till ett stort antal onödiga biopsier med benignt utbyte, ett stort antal biopsirelaterade infektioner, och påtaglig överdiagnostik.

Förbättrade blodprover har föreslagits som ett sätt att förbättra den låga specificiteten som förknippats med PSA.

ÖVERSIKTLIGT FLÖDESSCHEMA FÖR DELTAGARE I STHLM3MR



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

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

Onkologi i sverige
den oberoende tidningen för svensk cancervård

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

Vid Karolinska Institutet har till exempel Stockholm3-testet utvecklats som ett sätt att bedöma en mans risk för behandlingskrävande cancer (Gleason Score ≥7). Testet inkluderar bestämning av PSA och andra proteiners koncentration i plasma, kliniska variabler samt en genetisk score baserad på nukleotidpolymorfismer (SNP)[4]. Flera studier har även visat att magnet-kameraundersökning (MR) före biopsi kan minska antalet onödiga biopsier och risken att diagnostiseras med klinisk insignifikant prostatacancer, samtidigt som detektionen av signifikant cancer ökar[5]. Hittills har kunskapen för hur nya blodprover kan kombineras med bilddiagnostik varit begränsade.

Projektet STHLM3MR skapades därför 2015 med målet att utvärdera hur ett förbättrat blodprov kan användas tillsammans med MR och riktad prostatabiopsi med målet att minska överdiagnostik och antalet onödiga biopsier. Projektet har genomförts i två steg där det första adresserade användning i klinisk praxis och ett senare, STHLM3MR Huvudstudien, genomfördes i en organiserad screeningsituation.

I steg 1 ingick 532 män redan planerade för prostatabiopsi som genomgick såväl PSA-test, Stockholm3, traditionell biopsi och MR med riktad biopsi (parad design). Vi visade här att man genom att använda Stockholm3-testet och MR kunde minska antalet vävnadsprover med 38 procent samtidigt som detektionen av låg-gradiga tumörer minskade med 42 procent och behandlingskrävande cancer (Gleason Score ≥7) ökade med tio procent[6]. Stockholm3-testet visade i den här studien en god förmåga att skilja ut män med kliniskt signifikant prostatacancer (Gleason Score ≥7, AUC 85.9). Med kännedom om dessa data har därefter bland annat Capio S:t Göran Prostatacancercentrum valt att använda Stockholm3-testet och MR för tidig diagnostik av prostatacancer.

STHLM3MR Huvudstudien genomfördes därefter i steg 2 under 2018–2020 och designades som en kombinerad parad och randomiserad studie. Efter inbjudan valde 12 750 män i åldern 50–74 år att genomgå testning där både PSA och Stockholm3-testet ingick. Män med ett förhöjt testresultat på något av testerna randomiserades därefter till traditionell prostatabiopsi eller MR som utfördes med ett kort, screening-anpassat protokoll. Män med patologiskt fynd på MR genomgick både riktad och traditionell biopsi, medan män med negativ MR ej genomgick biopsi.

MR REDSKAP FÖR SCREENING

I en första huvudrapport publicerad i New England Journal of Medicine redovisades den randomiserade jämförelsen mellan traditionell vävnadsprovtagning och ett MR-baserat tillvägagångssätt för män med ett förhöjt PSA-värde (>3ng/ml)[7]. 56 procent av männen i MR-armen saknade patologiska fynd på MR-undersökningen och behövde ej genomgå vävnadsprovtagning. Detta illustrerar den stora skillnaden mellan en screeningkohort såsom den i STHLM3 Huvudstudie jämfört med en klinisk kohort som tidigare studier undersökt där motsvarande andel är cirka en fjärdedel[4].

Studiens huvudresultat visar att det MR-baserade tillvägagångssättet detekterar minst lika mycket kliniskt signifikant cancer som traditionell vävnadsprovtagning (21 procent jämfört med 18 procent av randomiserade, p-värde för noninferiority vid ITT-analys <0.001). Samtidigt visar studien att andelen randomiserade män som fick en diagnos med låggradig cancer (Gleason Score 6) är betydligt lägre för män som randomiserats till MR (fyra procent jämfört med tolv procent, motsvarande en relativ minskning med 64 procent).

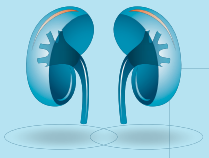
I en andra huvudrapport publicerad i Lancet Oncology lades fokus på hur Stockholm3-testet fungerade som tillägg till MR[8]. Testet visade även här en god förmåga att identifiera män med kliniskt signifikant prostatacancer jämfört med PSA (AUC=0.76 jämfört med 0.60). Testets kalibrering (det vill säga grad av överrensstämmelse mellan testets skattade risk och verklig risk) var adekvat, vilket är av avgörande vikt för att en man ska få en bra individuell risk-uppskattning efter testning.

> ***Jämfört med att använda PSA, visades att Stockholm3-testet kan minska behovet av MR med en tredjedel (relativ proportion (RP) 0.64), med bibehållen känslighet att detektera signifikant sjukdom.***

Jämfört med att använda PSA, visades att Stockholm3-testet kan minska behovet av MR med en tredjedel (relativ proportion (RP) 0.64), med bibehållen känslighet att detektera signifikant sjukdom. Vidare minskades även antalet vävnadsprover (RP 0.92), benigna biopsier (RP 0.81) och detektion av låg-gradig cancer (RP 0.83), men dessa resultat var ej statistiskt signifikanta.

I en samlad analys visades att man genom att använda Stockholm3-testet tillsammans med MR och riktade biopsier istället för PSA och traditionella biopsier minskar detektion av låg-gradiga tumörer med hela 68 procent samtidigt som antalet biopsier med benignt utfall minskar med 78 procent och detektionen av behandlingskrävande cancer ökar. Eftersom upptäckt av låg-gradig cancer till mycket stor del består av överdiagnostik, kan man dra slutsatsen att risken för överdiagnostik är avsevärt mindre för män i MR-armen av studien.

Slutsatserna från huvudstudien STHLM3MR är att en MR-baserad vävnadsprovtagning kan detektera minst lika mycket kliniskt signifikant cancer som traditionell vävnadsprovtagning, vilket är grunden för att kunna troliggöra en positiv effekt av screening med avseende på minskad dödlighet i prostatacancer i enlighet med resultaten från de stora screeningstudierna. Samtidigt kan överdiagnostiken minskas kraftigt, vilket adresserar det problem som Socialstyrelsen anger som det tydligaste hindret för införande av



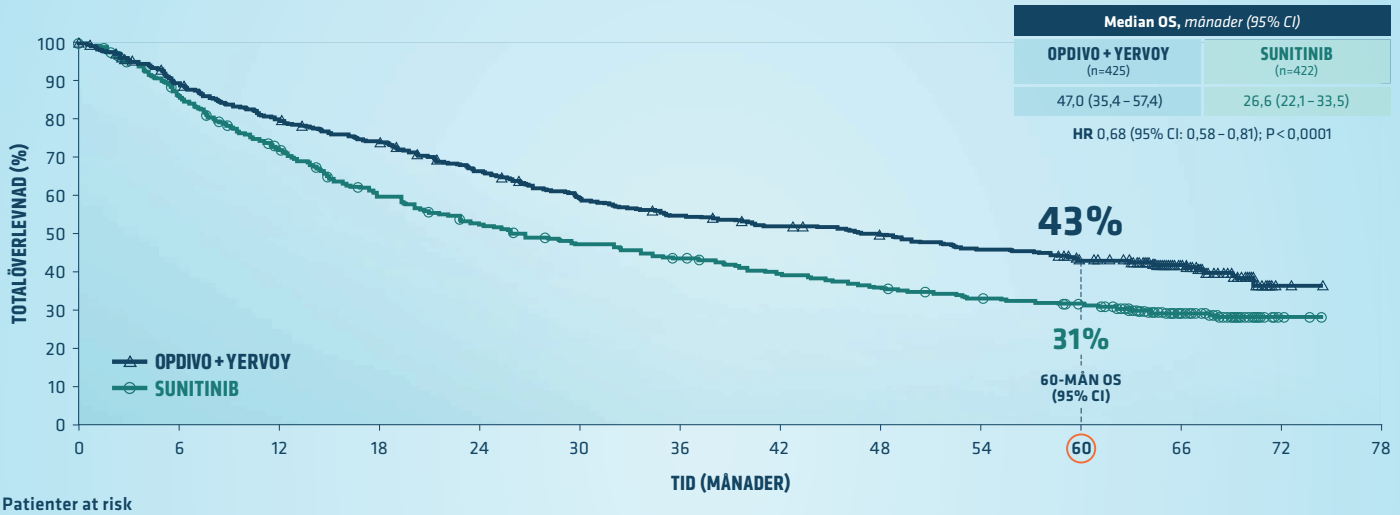
Rekommenderad av NT-rådet[1]

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]



Patienter at risk

OPDIVO + YERVOY	425	372	332	306	270	241	220	207	196	181	163	79	2	0
SUNITINIB	422	353	291	237	206	184	169	151	137	125	112	58	3	0

- **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, 12 ml eller 24 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 7 december 2021. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

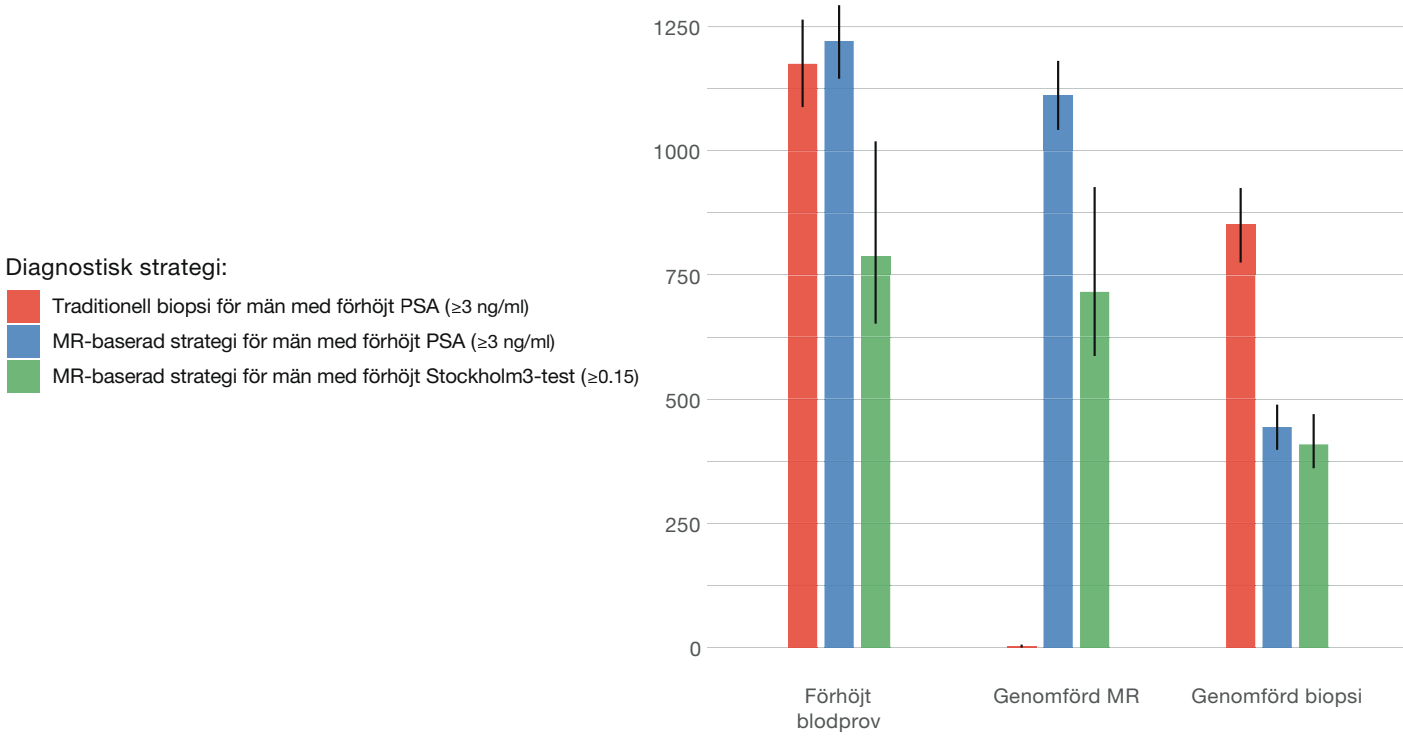
YERVOY® (ipilimumab) 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC11. **Indikationer:** Yervoy är indicerat för behandling av:
- avancerad njurcellscancer hos vuxna med intermediär/dålig prognos i kombination med Opdivo som första linjens 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: 28 oktober 2021. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol Myers Squibb™

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

OKT 2021 7356-SE-2100058



Traditionell biopsi för män med förhöjt PSA (≥3 ng/ml)	1175	2	853
MR-baserad strategi för män med förhöjt PSA (≥3 ng/ml)	1221	1112	444
MR-baserad strategi för män med förhöjt Stockholm3-test (≥0.15)	789	716	409

organiserad screening. Tillägg av kompletterande blodprov såsom Stockholm3-testet kan minska behovet av MR, som väntas vara en begränsande resurs, med över en tredjedel och ytterligare minska överdiagnostik och onödiga vävnadsprover. Det är glädjande att det nu finns data för hur kompletterande blodprov och MR-baserad diagnostik presterar både från kliniska kohorter och för en screening-kontext.

PÅBÖRJADE PILOTPROJEKT

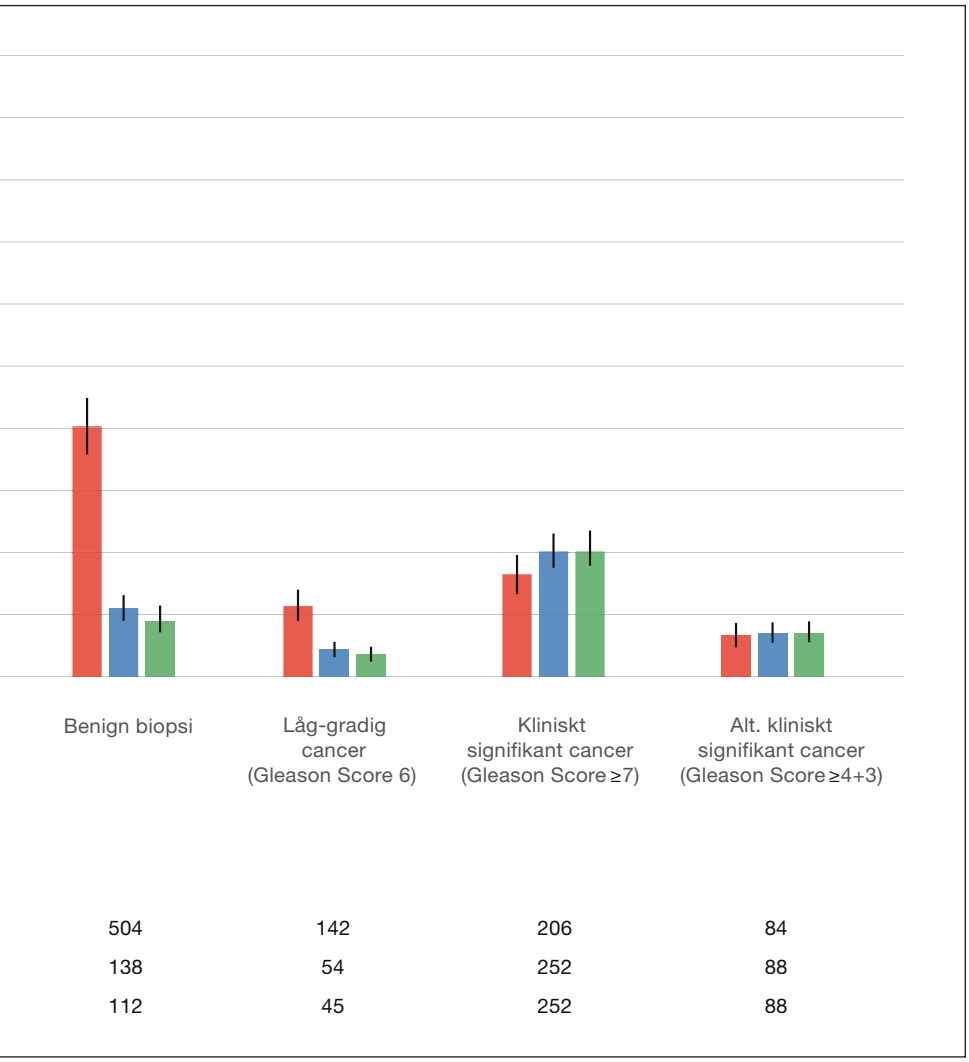
Efter Socialstyrelsens beslut 2018 har det tillkommit lovande erfarenheter från regionerna Skåne, Västra Götaland och Värmland där pilot-projekt för organiserad prostatacancertestning (OPT) påbörjats. Tidiga resultat från studien Göteborg2 har nyligen publicerats som kompletterar bilden hur användandet av MR som screeningverktyg kan optimeras för upprepad testning[9]. Resultaten från STHLM3MR ligger väl i linje med de initiala kunskaperna från både OPT-projekt och Göteborg2.

För att skapa tillräcklig kunskap behövs dock data på hur kompletterande blodprov och MR fungerar vid upprepad testning vilket är en essentiell del både av dagens kliniska diagnostik och ett eventuellt screening-program. Vidare behöver noggranna hälsoekonomiska avvägningar göras. Till exempel kan vi baserat på existerande data förvänta att antalet prostatabiopsier och mottagningsbesök på grund av låg-gradig tumörsjukdom (så kallad aktiv surveillance) kommer att minska, samtidigt som behovet av MR ökar efter introduktion av nya diagnostiska verktyg. Det kan innebära att resurser omfördelas från senare delar av vårdkedjan (exempelvis läkarbesök hos urolog, biopsi-granskningar av patolog) till tidigare (blodprover, MR med granskning av radiolog). Förhoppningsvis kommer den snabba utvecklingen av stöd för bild-analys av patologi-preparat och MR kunna underlätta exempelvis vid ett ökande behov av MR.Sammanfattningsvis genomgår tidig diagnostik av prostatacancer en snabb och mycket lovande utveckling där vi nu har verktyg för att kraftigt minska överdiagnostiken som varit det ledande hindret för införande av screening.

Jävsdeklaration: Tobias Nordström och Martin Eklund äger aktier i A3P Biomedical AB, som äger rättigheterna till Stockholm3-testet. All forskning som nu redovisas, har dock utförts på Karolinska institutet.

REFERENSER

[1] Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. Eur Urol 2019;76(1):43–51.



Antal förhöjda test, MR-undersökningar och genomförda biopsier samt antal cancerfynd när tre olika strategier för prostatacancerscreening används. Staplarna indikerar resultat från STHLM3-MRI-studien normaliserad till en befolkning på 10 000 män 50 till 74 år som genomgår screening för prostatacancer. Röda staplar representerar resultaten av screeningsstrategin som används i standardbiopsigruppen (PSA-test följt av standardbiopsi hos män med PSA-nivåer ≥3 ng per milliliter). Blå staplar representerar resultat från användande av MR, medan gröna staplar representerar användande av såväl MR som Stockholm3-testet. Gleason-poängen består av en sammanvägning av det dominerande morfologiska mönstret i vävnadsprovet och det högsta icke-dominerande morfologiska mönstret. Gleason-poängen sträcker sig från 6 till 10, där högre poäng indikerar en mer aggressiv form av prostatacancer. Definitionen av Gleason-poängen innebär att Gleason-poäng 4+3 generellt indikerar sämre prognos än Gleason-poäng 3+4, även om båda summerar till 7. Svarta vertikala streck representerar 95 procent konfidensintervall.

[2] Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. Lancet Oncol 2010;11(8):725–32.

[2] Screening för prostatacancer – Rekommendation och bedömningsunderlag. Socialstyrelsen 2018, Stockholm; Artikelnummer: 2018-10-15

[3] Nordström T, Aly M, Clements MS, et al. Prostate-specific antigen (PSA) testing is prevalent and increasing in Stockholm County, Sweden, Despite no recommendations for PSA screening: results from a population-based study, 2003-2011. Eur Urol 2013;63(3):419–25.

[4] Grönberg H, Adolfsson J, Aly M, et al. Prostate cancer screening in men aged 50-69 years (STHLM3): a prospective population-based diagnostic study. Lancet Oncol 2015;16(16):1667–76.

[5] Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. N Engl J Med 2018;378(19):1767–77.

[6] Grönberg H, Eklund M, Picker W, et al. Prostate Cancer Diagnostics Using a Combination of the Stockholm3 Blood Test and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. Eur Urol 2018;74(6):722–8.

[7] Eklund M, Jäderling F, Discacciati A, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening. N Engl J Med 2021; 385(10):908-920

[8] Nordström T, Discacciati A, Bergman M, et al. Prostate cancer screening using a combination of risk-prediction, MRI, and targeted prostate biopsies (STHLM3-MRI): a prospective, population-based, randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet Oncol 2021[Online ahead of print] (justeras när komplett referens finns)

[9] Wallström J, Geterud K, Kohestani K, et al. Prostate Cancer Screening with Magnetic Resonance Imaging: Results from the Second Round of the Göteborg Prostate Cancer Screening 2 Trial. European Urology Oncology 2021 [e-publication ahead of print] PMID 34580053

MARTIN EKLUND, LEKTOR, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK EPIDEMIOLOGI OCH BIOSTATISTIK, KAROLINSKA INSTITUTET, MARTIN.EKLUND@KI.SE

TOBIAS NORDSTRÖM, DOCENT, ÖVERLÄKARE KIRURG- OCH UROLOGKLINIKEN, DANDERYDS SJUKHUS, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER VID DANDERYDS SJUKHUS, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK EPIDEMIOLOGI OCH BIOSTATISTIK, KAROLINSKA INSTITUTET, TOBIAS.NORDSTROM@KI.SE

••• RCC i samverkan

”Äntligen är vi i gång!”
– positiva erfarenheter av screening för tarmcancer i Skåne och Dalarna

Samtliga regioner i Sverige har fattat beslut om att införa allmän screening av tarmcancer. Ett beslut som beräknas rädda flera hundra liv om året. I mars och april startade de första regionerna sina screeningprogram. Införandet har gått smidigt och över all förväntan, menar specialistläkarna Daniel Sjöberg och Jan Lillienau, projektledare och samordnare för tarmcancerscreening i Region Dalarna och Region Skåne.

Tjock- och ändtarmscancer är den cancerform som är vanligast hos män och kvinnor i Sverige. Drygt 6 000 personer insjuknar varje år och lite färre än hälften dör till följd av sjukdomen. Ju tidigare den kan upptäckas, desto större är chansen till överlevnad. Studier har visat att screening kan minska risken att avlida till följd av tjock- och ändtarmscancer med cirka 15 procent.

– Hittar vi den tidigt kan vi bota så gott som alla, därför är tidig upptäckt så oerhört viktigt. Det är en lurig sjukdom och utvecklas i regel långsamt, det kan dröja flera år innan man märker av några symtom och då kan det i värsta fall vara för sent, säger Daniel Sjöberg, specialist i gastroenterologi vid Falu lasarett och ansvarig för införandet av tarmscreening i Region Dalarna.

”En svarsfrekvens på 70 procent är en bra siffra mot bakgrund av att screening är ett erbjudande om självprovtagning som individen inte har bett om”, säger Daniel Sjöberg.
Foto: Pernilla Svensson

SMIDIGT INFÖRANDE

Beslutet om att införa ett nationellt screeningprogram stöttas av samtliga re-

gioner i Sverige. Men olika regioner har kommit olika långt när det gäller ett införande. Tanken är dock att alla män och kvinnor mellan 60 och 74 år ska erbjudas screening. Ett testpaket med självprovtagning skickas automatiskt hem till utvalda åldersgrupper. I ett första skede riktar sig programmet till personer som har fyllt 60 år, men successivt kommer programmet att byggas ut och omfatta ålderskullar upp till 74 år.

– Om man ser till alla undersökningar som vi gör, är andelen koloskopier till följd av screening inte särskilt betungande. Vi gör detta stegvis och räknar med att programmet ska vara helt utbyggt 2024. Då kommer alla mellan 60 och 74 år att erbjudas screening vartannat år, säger Daniel Sjöberg.

Genom att införa allmän screening för tjock- och ändtarmscancer beräknas 300 liv per år att kunna räddas i Sverige.

Det nationella screeningprogrammet, som Regionala cancercentrum (RCC) ansvarar för, stöttas av RCC:s samordningskansli i Stockholm (GSK). Det gemensamma kallelsesystemet (GAS) är också centralt i RCC:s stöd för införandet, dels erbjuds regionerna en färdig teknisk lösning, dels säkerställs att alla medborgare får samma, i förhand testade, information. Alla landets regioner kan ansluta sig till det nationella systemet och ta del av gemensamma funktioner.

– Det har varit och är en jättestor hjälp för oss. Alla frågor kring screening, utskick av testpaketet och analyser av prover sköts av det gemensamma kansliet. Nu kan vi fokusera på att så snabbt som möjligt hantera remisser och på bästa sätt ta hand om våra patienter. Det har varit otroligt enkelt och smidigt att starta screeningsprogrammet, säger Daniel Sjöberg.

Region Dalarna är den andra sjukvårdsregionen i Sverige som infört screening för tidig upptäckt av tjock- och ändtarmscancer. De startade i april 2021 (sedan många år erbjuder Region Stockholm-Gotland sina invånare självprovtagning).

Den tredje regionen att införa allmän screening är Skåne som startade i april 2021.

– Det har fungerat otroligt bra, ett viktigt skäl är det gemensamma samordningskansliet och kallelsesystemet. Det innebär en stor administrativ lättnad, säger Jan Lillienau, överläkare i gastroenterologi och ansvarig för att införa tarmcancerscreening i Region Skåne.

NATIONELLT GEMENSAMT SYSTEM

Ungefär två procent av dem som skickar in sitt test har spår av blod i avföringen. Från labbet i Stockholm skickas då en elektronisk remiss till den endoskopienhet som patienten är knuten till. Det dröjer sedan bara några dagar innan patienten kallas till sjukhus för en uppföljande koloskopiundersökning av tjocktarmen.

Det kan finnas flera orsaker till spår av blod i avföringen: cancer, förstadier till cancer (polyper), men också hemorrojder, tarmfickor och inflammation.

– Det är viktigt att ta reda på orsaken. Om vi exempelvis hittar tumörer eller polyper som med tiden kan utvecklas till cancer, tar vi vävnadsprover och skickar vidare till analys. Inom en dryg vecka får vi ett provsvar och kan då informera patienten, säger Daniel Sjöberg.

I såväl Region Dalarna som i Region Skåne finns tre endoskopimottagningar med specialutbildade sjuksköterskor som har behörighet att logga in till det gemensamma kallelsesystemet. Arbetssättet har sparat tid. Många problem har också kunnat undvikas eftersom regionernas befintliga IT-system inte behöver integreras med GAS, menar Jan Lillienau.

– Om det hade krävts en integrering hade vi inte varit i gång nu. Det här sättet är väldigt smidigt och enkelt. Våra sjuksköterskor har fått en kortare utbildning för att bli behöriga att logga in i systemet och snabbt kunna identifiera personer i behov av uppföljande koloskopi. Om personen som kallas inte dyker upp skickas ett rekommenderat brev. Vi är rätt envetna att de som kallas kommer, det kan ju faktiskt vara livräddande.

Det har inledningsvis funnits en del oro i både Region Skåne och Region Dalarna över att svarsfrekvensen på utskicken av testpaketen skulle bli låg.

– I våras låg den på 50 procent, vilket vi inte var nöjda med. Men om vi tittar på året som helhet kommer vi troligtvis att nå upp till 70 procent. Det tycker vi är bra siffror mot bakgrund av att screening är ett erbjudande om självprovtagning som individen inte har bett om, säger Daniel Sjöberg.

Även i Region Skåne hoppas man på en svarsfrekvens på 70 procent. Inte förrän i juni 2022 kommer siffrorna att kunna redovisas.

– Internationellt sett är det en hög siffra, men vi kan säkert höja den ytterligare om vi kan få ut vårt budskap att screening räddar liv och förebygger lidande. Det innebär också stora hälsoekonomiska vinster eftersom vi kan förebygga och hitta cancer tidigt, vilket innebär att färre behöver opereras eller behandlas, säger Jan Lillienau.

STARKT VETENSKAPLIGT STÖD

Det vetenskapliga stödet för screening är starkt. Världshälsoorganisationen och EU har i drygt 17 år pläderat för screening. Många länder i Europa och även i flera nordiska länder är screeningprogram införda.

I Sverige har det gått trögare, även om regionerna Stockholm och Gotland införde tarmcancerscreening redan 2008. Det dröjde dock till 2014 innan Socialstyrelsen fattade ett beslut om att rekommendera screening.

I samma veva startades även SCREESCO-studien, en multicenterstudie där 33 sjukhus i 18 regioner deltar. Syftet med studien är att undersöka vilken screeningmetod som bäst förebygger och upptäcker tarmcancer i ett tidigt skede. Den ena metoden bygger på direktkoloskopi, det vill säga att utvalda åldersgrupper kallas till sjukhus för kameraundersökning av tarmen. Den andra metoden bygger på ett testpaket för självprovtagning som automatiskt skickas med brev till utvalda åldersgrupper.

SCREESCO-studien pågick mellan 2014 och 2019 och omfattar 270 000 svenskar mellan 59 och 62 år. Resultatet av studien kommer dock att dröja flera år.

– Det är långa uppföljningstider på cirka 15 år och därför tar det tid innan

"En viktig grundbult är att utbilda de sjuksköterskor som ska hantera remisser i det gemensamma systemet så att kallelser och uppföljningar sköts så effektivt om möjligt", säger Jan Lillienau.
Foto: Annika Englund

vi kan ta del av slutresultatet. Förmodligen är direktkoloskopi det bästa sättet att förebygga och minska dödligheten i tarmcancer. I exempelvis USA har man valt den metoden och det har dramatiskt sänkt dödligheten. Men direktkoloskopi är en kostnads- och resursfråga och vi har i dagsläget inga förutsättningar i Sverige att införa det. Vi har därför valt att använda oss av självprovtagning som metod. Den är väl beprövad internationellt och vi vet att den fungerar, säger Jan Lillienau.

SCREESCO-studien, menar han, har påskyndat införandet av tarmscreening i Sverige, men också bidragit till många andra goda effekter som exempelvis satsningar på avancerade utbildningar och en höjning av kvaliteten på koloskopi.

Regionalt cancercentrum i samverkan gick även ut med en rekommendation till landets regioner att påbörja tarmcancerscreening med start 2019. Rekommendationen baserades på slutsatserna från den nationella arbetsgrupp som utrett förutsättningarna för ett införande.

FRAMGÅNGSFAKTORER OCH HINDER

Det smidiga införandet av tarmcancerscreening i Region Dalarna och Region Skåne bygger på några viktiga grundbultar.

– Det är viktigt att utbilda de sjuksköterskor som ska hantera remisser i det gemensamma systemet så att kallelser och uppföljningar sköts så effektivt om möjligt, säger Jan Lillienau.

En annan viktig förutsättning är att det finns tillräckligt många skickliga koloskopister. I dag brottas flera regioner med stora rekryteringssvårigheter. Ojämlikheten är stor. Region Kalmar län har hälften så många koloskopister per 1 000 invånare jämfört med Region Skåne. Även flera av de norra regionerna har svårt att rekrytera koloskopister.

– Det är förstås en stor farhåga. Vi behöver utbilda fler. För att bli tillräckligt skicklig krävs att man på större delen av sin arbetstid arbetar med koloskopi. Om vi inte kan säkra kvaliteten på koloskopiundersökningarna är risken stor att vinsterna med screening uteblir, säger Daniel Sjöberg.

I både Skåne och Dalarna var man tidigt ute att kartlägga behov och resurser för ett effektivt införande av tarmcancerscreening.

– Vi har haft en nära dialog med beslutsfattare och tjänstemän och vi begärde tidigt nödvändiga resurser i form av personal, lokaler och finansiering. Det är också viktigt att ha erfarna screeningsjuksköterskor på endoskopienheterna som är väl förtrogna med programmet och kan kommunicera med patienterna på ett tryggt och tillitsfullt sätt, säger Daniel Sjöberg.

Under 2021 har totalt fem regioner infört screening. Under nästa år kommer fler regioner att starta och under 2023 räknar man med att alla landets regioner ska vara i gång med tarmcancerscreening.

– Det stöd vi får från det nationella samordningskansliet är ovärderligt. Det finns en stor kunskap och kompetens och de är väldigt behjälpliga. Egentligen är ett införande av tarmcancerscreening inte alls så komplicerat. Det är bara att göra det man ska enligt det protokoll som finns, det finns inget att tveka på. I längden kostar det mer att låta bli än att införa screening, säger Jan Lillienau.

EVA NORDIN

”Provtagningen räddade mitt liv”

Mikael Sirén tänkte först strunta i uppmaningen att delta i screeningen för tjock- och ändtarmscancer genom att lämna ett avföringsprov. Idag är han otroligt glad över att han blev övertalad att inte sticka huvudet i sanden.

Mikael Sirén var 60 år när han fick ett erbjudande om provtagning för att tidigt kunna upptäcka tjock- och ändtarmscancer. Bara några dagar efter att han skickat in provet för analys blev han kallad till Falu lasarett för koloskopiundersökning.
– Jag är så otroligt tacksam att sjukvården så tidigt hittade min tumör och kunde bota mig från cancer.

Efter många år som egen företagare inom värme, vatten och sanitet bestämde sig Mikael Sirén för att trappa ned och sälja företaget. Det hade varit många slitsamma år och det kändes i kroppen. Nu skulle han få tid över till fiske, jakt och naturupplevelser. Han såg också fram emot att tillbringa mer tid med sin nyfunna kärlek Linnéa. Men så plötsligt fick han ett besked som skakade om livet i grunden.

– Det var verkligen en chock. Jag hade inga symtom och kände mig väldigt frisk. Det fanns inte på kartan att det kunde vara någonting fel, säger Mikael.

I april 2021 fick han ett brev med erbjudande om att delta i det nystartade screeningprogrammet i Dalarna. Brevet innehöll en instruktion, en provtub och ett svarskuvert.

– Jag tänkte först strunta i det, precis som många av mina vänner gjorde. Men min dotter som är läkare på Falu lasarett övertalade mig att göra provet och skicka in det med svarskuvertet.

Redan efter några dagar fick han ett provsvar. En laboratorieanalys hade visat att det fanns blod i avföringen, det var ytterst små mängder som inte hade kunnat upptäckas med blotta ögat. Mikael blev därför kallad till mag-tarmmottagningen vid Falu lasarett för en koloskopiundersökning (kameraundersökning) av tjocktarmen.

••• RCC i samverkan

"Det var underbart att få beskedet att allt såg bra ut – då grät jag glädjetårar."

Nyfunna kärleken Linnéa är en stor del av Mikael Siréns nya liv som också handlar en hel del om att skaffa hälsosammare livsvanor.

– Jag var till en början inte särskilt orolig utan tänkte att blodet kanske berodde på hemorrojder eller ändtarmssprickor. Väl på sjukhuset fick jag vara med under hela undersökningen och på en monitor se bilder av tjocktarmens insida, det var otroligt fascinerande.

STRESSFYLLD VÄNTAN

I samband med koloskopiundersökningen hittades en åtta millimeter stor polyp i tarmen.

– Den såg nästan ut som en liten julgran i formen, säger Mikael.

Polypen togs bort. För att ta reda på om den var god- eller elakartad skickades den i väg till patologen för mikroskopisk undersökning och diagnostik (PAD).

– Bara några dagar senare ringde telefonen. Min läkare berättade att de hade hittat cancer. Den goda nyheten var att tumören var jätteliten och satt i toppen av polypen, risken för spridning bedömdes därför som väldigt låg. Men för att vara på den säkra sidan fick jag snabbt tid för att göra en skiktröntgen av bukhålan och bröstet.

Vid den första undersökningen var lymfkörtlarna något förstorade. Det var svårt att avgöra vad det betydde, därför gjordes en ny skiktröntgen tre månader senare. Den visade dock inga avvikelser, allt såg bra ut.

– Det var en jobbig väntan den sommaren. Jag vaknade på nätterna och tankarna gick i alla möjliga riktningar. Det går knappt att beskriva den lättnad jag kände när jag fick beskedet att allt såg bra ut. Det bara brast och jag grät glädjetårar. Jag upplevde en enorm tacksamhet över att man så tidigt hade upptäckt cancern, det kändes som att jag fått mitt liv tillbaka. Jag törs inte tänka på vad som hade hänt om jag hade väntat eller inte skickat in provet alls, säger Mikael.

Nu är det Mikael Siréns egen tid som gäller. Det framgår tydligt av "omskyltningen" av hans firmabil från åren som egenföretagare.

Tjock- och ändtarmscancer (kolorektalcancer) är idag den tredje vanligaste cancerformen hos män och kvinnor och drabbar över 6 000 patienter per år i Sverige. De flesta, 75 procent, är över 65 år när de får sjukdomen. Ungefär fem procent är under 50 år.

Tidig upptäckt är livräddande. Cancerformen kallas ibland för den tysta sjukdomen eftersom det kan dröja flera år innan den ger symtom.

– Jag ser screening som en livförsäkring. I mitt fall hittade man polypen i ett tidigt stadium innan tumören hade hunnit sprida sig vidare in i kroppen. Hade jag väntat ett år eller längre hade jag kanske fått genomgå strålbehandling och kirurgi och sedan fått en stomi, om jag nu hade överlevt.

I januari fyllde han 61 år. Han bor i Smedjebacken, en bruksort strax utanför Ludvika i Bergslagen. Hit flyttade han från Stockholm och ett stressigt arbetsliv för cirka 20 år sedan. På nära avstånd bor hans två döttrar med familjer och strax utanför Smedjebacken, i ett renoverat skolhus med kakelugnar, bor Linnéa som Mikael träffade efter sin skilsmässa för drygt tre år sedan.

– Det jag har lärt mig är att inte ta något för givet. Jag klarade mig med blotta förskräckelsen och har verkligen insett hur skört livet är och hur viktigt det är att ta tillvara varje dag som kommer.

FÖRÄNDRAT LIVSSTILEN

När Mikael fick cancerbeskedet bestämde han sig för att förändra vissa delar av sin livsstil. I dag har han valt bort snabbmat och dragit ned rejält på rött kött, alkohol och rökning. Han äter också mer frukt och grönt.

– Jag mår bättre av att äta fisk och kyckling framför rött kött. Det finns ju en hel del kunskap om hur viktig livsstilen är för att förebygga cancer. Jag kämpar fortfarande med några kilon för mycket, men jag försöker röra på mig mycket mer och tänker att jag successivt ska gå ned i vikt.

Mikael går på regelbundna uppföljningar och till våren ska han göra en ny koloskopi.

– Jag känner mig inte orolig längre. Jag vet att cancern är borta och jag kommer att gå på kontroller livet ut. Jag känner mig så väl omhändertagen, vilket jag är tacksam för. Om det är något jag skulle vilja förmedla är det att verkligen ta chansen att tacka ja till erbjudande om provtagning, det är ett enkelt prov och det räddar verkligen liv. Screening är en investering både för individen och för samhället.

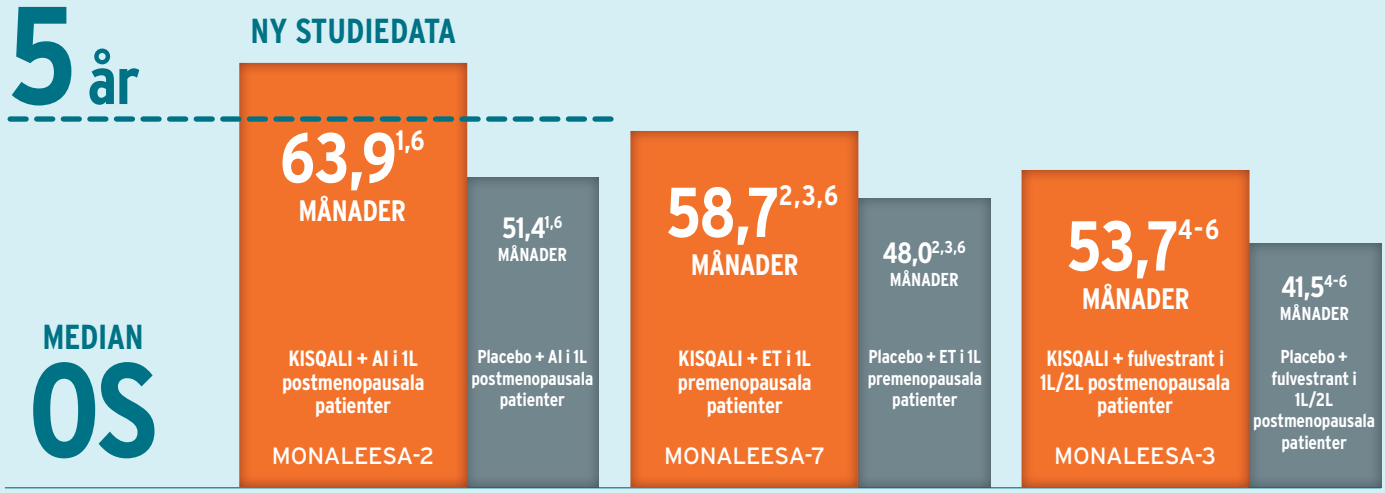
EVA NORDIN
FOTO: BOSSE JOHANSSON

Tjock- och ändtarmscancer är den tredje vanligaste cancerformen bland kvinnor och män i Sverige. Varje år drabbas cirka 4 100 personer av tjocktarmscancer och 2 100 av ändtarmscancer. Genom att införa allmän screening för tjock- och ändtarmscancer för alla mellan 60 och 74 år beräknas 300 liv per år kunna sparas.

KISQALI® (ribociklib)

– NYA STUDIEDATA VISAR LÄNGSTA RAPPORTERADE MEDIANÖVERLEVNADEN NÅGONSIN FÖR HR+/HER2- ABC[1-6]

Statistiskt signifikant totalöverlevnad (overall survival, OS) i samtliga 3 fas III-studier jämfört med kontrollarm[1-6]



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) + letrozol 2,5 mg. HR: 0.76 (95% CI, 0.63-0.93). P=0,004[1,6]

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 (letrozol 2,5 mg eller anastrozol 1 mg, eller tamoxifen 20 mg oralt) + LHRH agonist 3,6 mg. HR: 0.76 (95% CI, 0.61-0.96).[2,3,6]

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. HR: 0.73 (95% CI, 0.59-0.90).[4-6]

KISQALI är inte indicerat för kombination tillsammans med tamoxifen

ABC=avancerad bröstcancer, 1L=första linjen, 2L=andra linjen, ET=endokrin terapi, LHRH=luteiniserande hormonfrisättande hormon, AI=aromatashämmare. HR+=Hormonreceptorpositiv, HER2-=Human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ.

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

Referenser: 1. ML2: Hortobagyi G. LBA17_PR; ESMO; 2021. *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl_5): S1283-S1346. 10.1016/annonc/annonc741. **2.** ML7: Im S-A, et al. *N Engl J Med.* 2019;381(4):307-316. **3.** ML7: Lu, et al. *Clin Cancer Res.* 2021 Dec 29:clincanres.3032.2021. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3032. Epub ahead of print. **4.** ML3: Slamon DJ, et al. *N Engl J Med.* 2020;382(6):514-524. **5.** ML3: Slamon DJ, et al. Ann *Oncol.* 2021;32(8):1015-1024. **6.** Produktresumé för Kisqali® (28 maj 2021), avsnitt 5.1.

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

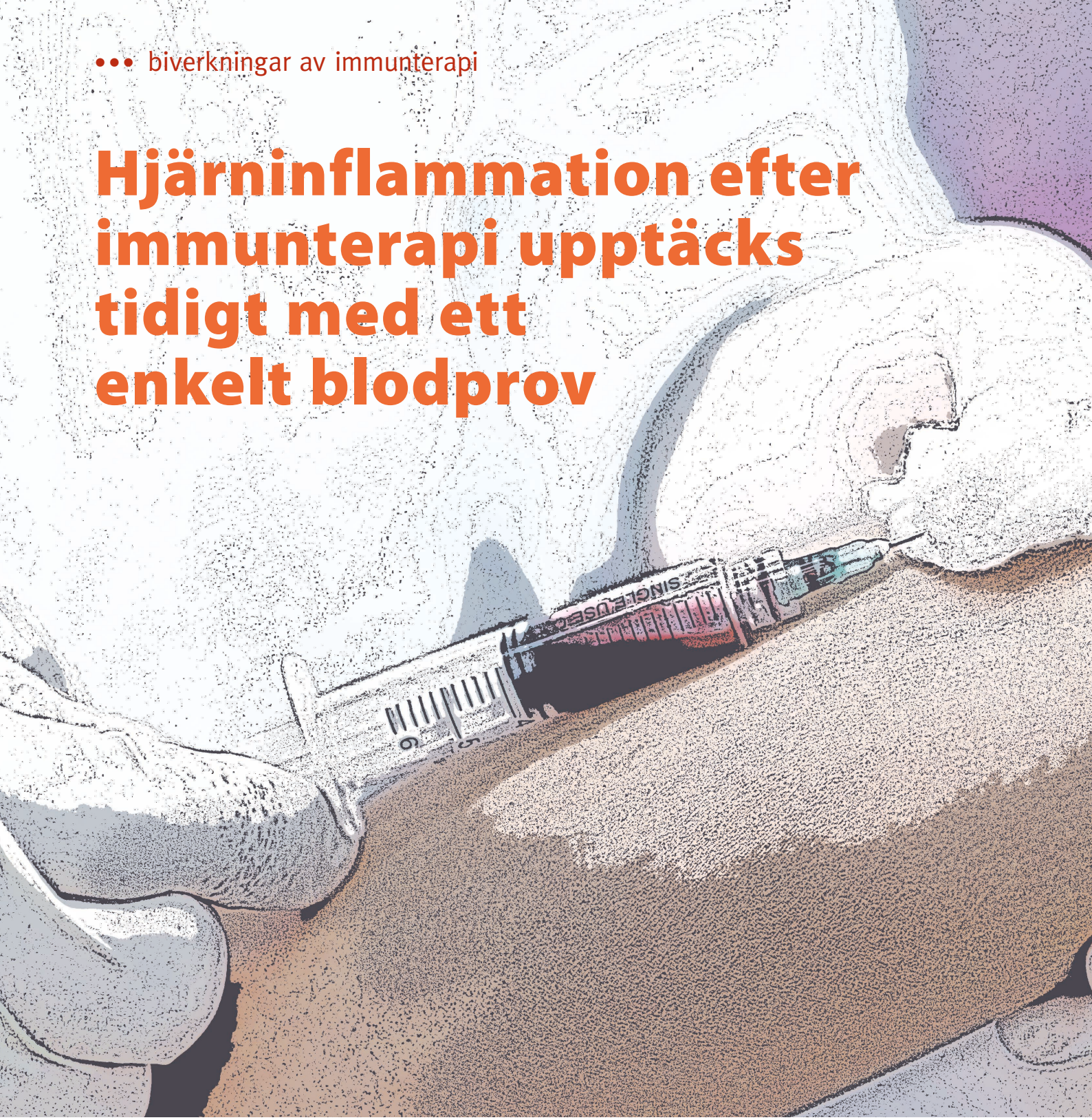
Novartis Sverige AB, Box 1218, 164 28 Kista. Tel: 08 732 32 00, www.novartis.se

SE2201130702

NOVARTIS

KISQALI® ribociklib

Hjärninflammation efter immunterapi upptäcks tidigt med ett enkelt blodprov



Immunterapi fungerar mycket bra för flera cancerformer, men behandlingen kan också ge autoimmuna biverkningar. Ett enkelt blodprov kan hjälpa vården att tidigt upptäcka behandlingsutlöst hjärninflammation, som är en av de mest allvarliga och svårdiagnostiserade biverkningarna. Fynden redovisas i en ny studie som också ger ledtrådar till hur allvarliga biverkningar av immunterapi uppstår.

Här redovisar de två Göteborgsbaserade forskarna **Sara Bjursten** och **Max Levin** senaste nytt från det högaktuella ämnesområdet.

Malignt melanom är den dödligaste formen av hudcancer som 2019 drabbade 4 500 svenskar. Det är en sjukdom som blir allt vanligare med fem procents incidensökning varje år[1]. De flesta botas av att man avlägsnar cancerförändringen i huden, men ungefär tio procent utvecklar metastaser i andra organ. Metastaserat melanom var tidigare obotbart och de flesta som drabbades dog inom ett år. Tack vare stora framsteg de senaste tio åren, framför allt genom utvecklingen av immunterapi med checkpointhämmare, lever många i flera år och en del botas.

Långtidsuppföljning från immunterapistudier visar att hälften lever efter fem år[2]. Centralt i begreppet immunterapi idag är PD1- eller PDL1-hämmare, antikroppar riktade mot en receptor på T-cellen eller dess ligand på tumörcellen. PD1-receptorn på T-cellerna fungerar som en broms eller så kallad checkpoint, och genom att binda in till den kan tumörceller bromsa och hindra en immunattack. Behandling med PD1/PDL1-hämmare blockerar denna checkpoint och T-cellsattacken kan därmed fortsätta och i bästa fall förinta alla tumörceller. Den första checkpointhämmaren som introducerades var en hämmare av CTLA4 (Ipilimumab) som förenklat verkar centralt i lymfknutorna och ökar tillverkningen av cytotoxiska T-celler. Expansionen av T-celler i lymfknutan ger förutsättningar för en kraftfull T-

cellsattack på tumörcellerna ute i vävnaden. CTLA4-hämmaren har idag ersatts av PD1-/PDL1-hämmare som monoterapi men spelar fortsatt en viktig roll som kombinationsbehandling tillsammans med PD1-hämmaren vid metastaserat melanom med sämre prognos.

Med en ökad immunaktivering följer också risk för immunrelaterade biverkningar, ett inflammatoriskt tillstånd som kan drabba i stort sett alla organ och varierar stort i omfattning och allvarlighetsgrad, allt från mild klåda eller muskelvärk till långdragna och svårbehandlade tarminflammationer (kolit) eller ovanliga men livshotande tillstånd som hjärninflammation (encefalit)[3]. Tyvärr finns det fortfarande stora kunskapsluckor i hur biverkningar, och framförallt allvarliga biverkningar, uppstår och hur de bäst behandlas.

FLER BEHANDLAS MED IMMUNTERAPI

PD1-hämmare blev godkända för behandling av avancerat malignt melanom 2011. Därefter har indikationerna ökat lavinartat. Idag har PD1- och PDL1-hämmare indikation för ett stort antal olika cancerdiagnoser bland annat lungcancer, njurcancer, skivepitelcancer och levercancer, ibland i kombination med andra onkologiska läkemedel. Antalet cancerdiagnoser med indikation för immunterapi kommer att öka ytterligare allt eftersom fler kliniska studier går i mål. Utvecklingen går också allt mer åt att kombinera PD1-hämmaren med andra immunologiskt aktiva preparat så som PD1-hämmare och CTLA4-hämmare eller PD1-hämmare och LAG3-hämmare (LAG3 är ytterligare en immuncheckpoint). Syftet med kombinationsbehandling är att öka antalet patienter med bra behandlingseffekt, men det ökar också risken för immunologiska biverkningar och de kan vara förenade med både långvarigt lidande och, i sällsynta fall, död. Det är därför viktigt att identifiera rätt patient för rätt kombination av immunterapi och att fylla i de kunskapsluckor som finns kring biverkningar och hur man bäst hanterar dem.

UPPTÄCKA BIVERKNINGAR TIDIGT

Allt eftersom antalet patienter som behandlas med immunterapi blir fler ökar också fallen av ovanliga och allvarliga biverkningar. Det finns tre internationella guidelines för hur biverkningar ska hanteras; från American Society of Clinical Oncology (ASCO)[4], från European Society of Medical Oncology (ESMO)[5] och från Society for ImmunoTherapy of Cancer (SITC)[6]. De bygger på den samlade evidens och kliniska erfarenhet som finns och är enkla att följa och behandlingsalgoritmerna fungerar bra på de flesta biverkningar. Djupare kunskap om mekanismer bakom biverkningar saknas dock i många fall och kunskapsluckorna blir tydliga när det handlar om svårare och mer långdragna biverkningar. Man får då som kliniker förlita sig på lokal erfarenhet, case reports och trial and error. Man tar ofta till höga doser kortison under lång tid vilket är ett trubbigt verktyg i och med sin breda dämpande effekt på immunsystemet och som har besvärliga biverkningar i sig. En viktig del i hanteringen av immunrelaterade biverkningar är att upptäcka och behandla dem tidigt och aggressivt. Ett exempel är hepatit där man genom blodprov av leverenzymer ser en uppseglande leverinflammation långt innan den ger symtom. För encefalit, som är en potentiellt dödlig biverkan, saknas helt riktlinjer för hur den ska upptäckas tidigt.

BioMe – KOMPLEXA FRÅGOR

Sedan 2016 pågår en studie på metastaserat melanom via onkologkliniken på Sahlgrenska Universitetssjukhuset kallad BioMe (Biomarkers in Melanoma) startad av Max Levin, docent och överläkare på kliniken. Genom studien tas en bred panel av prover på patienter inför att de ska starta immunterapibehandling och därefter vid upprepade tillfällen under behandlingen.

Studien har fram till idag inkluderat 111 patienter och provtagningen inkluderar bland annat T-och B-cellsanalyser, cytokiner, mikrobiota-analyser och metabolomics. Kliniska data som biverkningar och behandlingseffekt kopplas till patientens immunprofil (bild 1). Syftet med studien är både att identifiera mekanismer bakom behandlingsrespons och att bättre förstå och hantera allvarliga biverkningar. Det är förstås mycket komplexa frågor som kräver ett stort antal olika kompetenser, i studien har vi byggt upp starka samarbeten exempelvis inom reumatologi med professor Anna Rudin samt grundforskare, näringsfysiologer, bioinformatiker med flera.

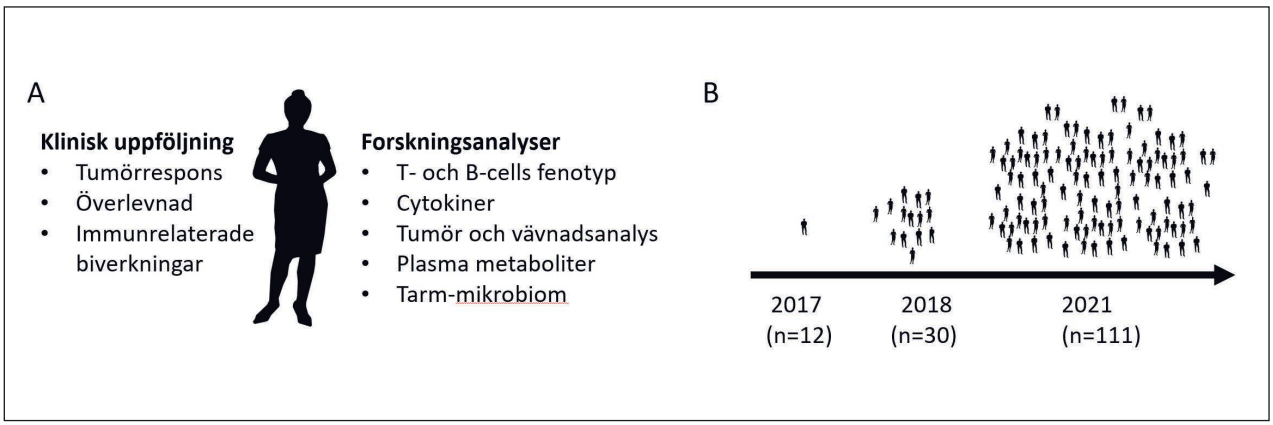


Bild 1. A. I BioMe-studien (Biomarkers in melanoma) inkluderas patienter med metastaserat melanom som behandlas med immuncheckpointhämmare. De följs över tid, både kliniskt och med upprepade forskningsanalyser. B. Antal patienter som hittills har inkluderats i BioMe.

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)

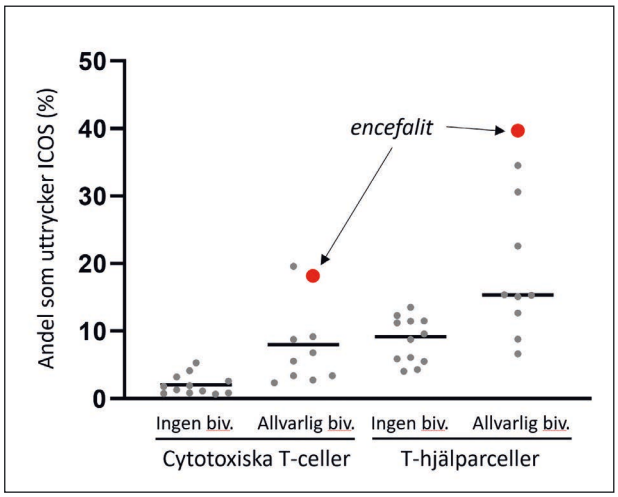


Bild 2 Patienter med allvarliga biverkningar har högre uttryck av den stimulerande receptorn ICOS på både cytotoxiska T-celler och T-hjälparceller. Patienten med allvarlig encefalit (röd prick) hade extremt högt ICOS-uttryck, särskilt på T-hjälparceller.

ENCEFALIT – KAN FÖRUTSES

Inflammation i hjärnan (encefalit) är en ovanlig men allvarlig biverkan av immunterapi. Enligt kliniska studier förekommer den hos en procent av patienterna men är sannolikt vanligare, framför allt hos de som behandlats med kombinationen PD1-hämmare och CTLA4-hämmare[7]. Encefalit som biverkan väckte vår uppmärksamhet då vi 2018 hade en patient på vår klinik som var nära att avlida i sin svåra hjärninflammation. Patienten hade ett malignt melanom med spridning till hjärnan och han behandlades med kombinationen PD1- och CTLA4-hämmare med mycket god effekt på sina metastaser. Trots att MR visade att metastaserna helt försvunnit blev han snabbt försämrad. Inom loppet av några dagar efter fjärde behandlingen gick han från att ha feber och känna yrsel till att bli förlamad och inte klara sin andning. Han fick intuberas och IVA-vårdas för att överleva och gavs höga doser immunhämmande läkemedel, bland annat kortison. Han förbättrades successivt och efter ett års rehabilitering hade han återfått tillräcklig motorisk funktion för att klara att gå med hjälp av gåbord.

Vår patient hade drabbats av ADEM, akut disseminerad encefalomyelit. I BioMe-studien följde vi patientens immunprofil under pågående ADEM-biverkan och jämförde med andra immunterapibehandlade patienter med eller utan biverkningar. Ett av de viktigaste fynden var att patientens hjärninflammation var kopplad till ett ökat uttryck av en aktiverande receptor på T-cellerna som heter ICOS. Ett högt uttryck av denna receptor kunde också ses vid andra allvarliga biverkningar men inte hos patienter utan biverkningar. Våra fynd talar för att detta kan vara en mekanism bakom allvarliga biverkningar, vilket biologiskt skulle stämma överens med dess T-cellsaktiverande funktion (bild 2). Ett annat viktigt fynd, som kan få stor klinisk betydelse, är upptäckten av att hjärninflammationen kunde förutses med hjälp av ett enkelt blodprov, något det i dagsläget saknas kunskap och riktlinjer för.

ETABLERAD HJÄRNSKADEMARKÖR

S-100B är ett protein som uttrycks av astrocyter (stödjeceller) i hjärnan. När astrocyter skadas stiger halten av S100B i blodet och det är därför en väletablerad hjärnskademarkör vid exempelvis skalltrauma[8]. Utöver skadade astrocyter kan även melanommetastaser uttrycka S100B. Detta sker hos cirka 70–80 procent av patienterna och hos dessa S100-positiva speglar ett stigande S100B en cancerprogress. Många

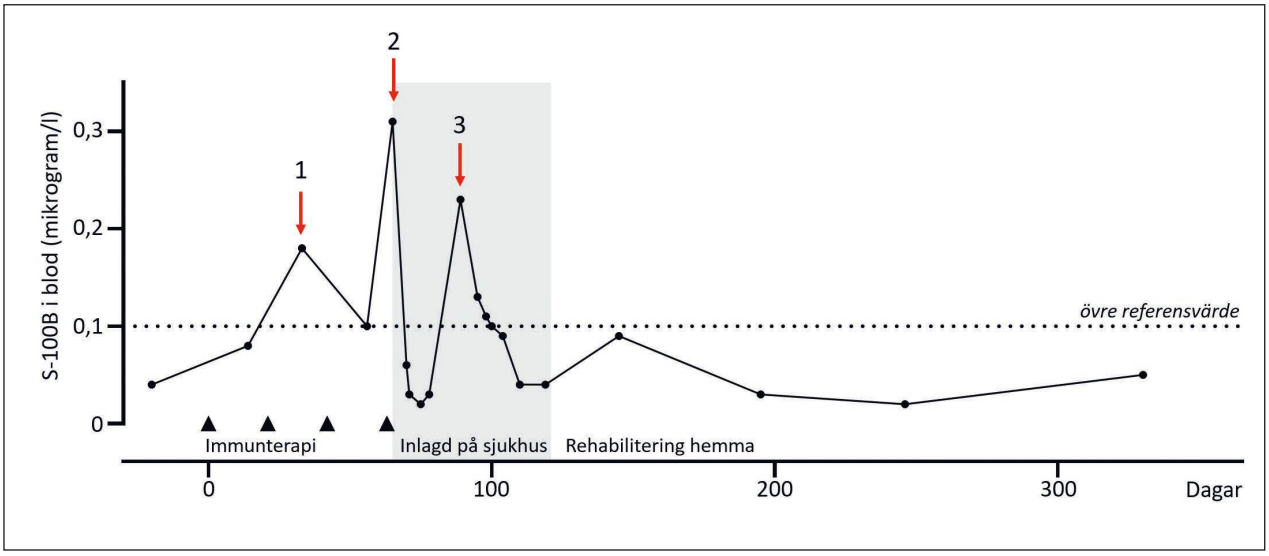


Bild 3. Koncentrationen av hjärnskademarkören S-100B i blod steg efter 2 immunterapibehandlingar (röd pil 1; trianglar indikerar behandling med immunterapi). Patienten hade inga symtom då men blev kraftigt försämrad efter den fjärde behandlingen när han fick hög feber, sänkt medvetande och förlamning i nedre kroppshalvan. Nu hade S-100B stigit ytterligare som ett tecken på ökande hjärnskada (röd pil 2). Han vårdades i respirator på intensiven och fick höga doser kortison intravenöst. S-100B sjönk och han förbättrades sakta. S-100B steg tillfälligt när dosen kortison minskades efter en tids behandling (röd pil 3). Efter en lång tids rehabilitering släppte förlamningen i benen och han lärde sig att gå med gåbord och kunde flytta hem till sin lägenhet.

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

kliniker inklusive vår använder därför S100B som en melanom-markör, med regelbunden monitorering genom hela behandlingsförloppet som ett komplement till LD och röntgenutvärderingar. Vår patient som drabbades av ADEM hade ett stigande S100 innan han utvecklade encefalitsymtom (bild 3). Vi reagerade på detta då han hör till de 20–30 procent vars metastaser inte ger uttryck för S100B. Det blev bekräftat för oss att det stigande S100B-värdet inte speglade tumörprogress när röntgen visade komplett tumörrespons. Patientens stigande S100-värde visade sig spegla en hjärnskada, en tidig indikation på hans allvarliga encefalit. Encefaliten bekräftades med andra analyser av inflammation och hjärnskada, både i blod och likvor.

Upptäckterna publicerades nyligen i Journal for Immuno Therapy of Cancer[9].

YTTERLIGARE FYRA FALL

Sedan 2018 har användningen av den toxiska kombinationen av immunterapier med PD1- och CTLA4-hämmare ökat både inom melanom men också, på grund av nya rekommendationer sedan 2019, vid metastaserad njurcancer. På vår klinik har vi under denna period identifierat ytterligare fyra fall av encefalit där samtliga har behandlats med kombinationen PD1- och CTLA4-hämmare. Sedan 2018 är det totalt 133 patienter med njurcancer eller melanom som fått kombinationsbehandlingen på vår klinik, dessa fem fall av encefalit indikerar en incidens på snarare tre–fyra procent än tidigare uppskattning på en procent.

Det är anmärkningsvärt att samtliga fem fall haft samma mönster med stigande S100B tidigt i förloppet. Upptäckten kan ha stor betydelse då det är en biverkan som är mycket allvarlig och förenad med hög mortalitet och där det i dagsläget saknas riktlinjer för hur den kan upptäckas och monitoreras. I analogi med övriga immunrelaterade biverkningar verkar en tidigt insatt immunsuppressiv behandling förenat med mindre allvarlig symtombild och snabbare återhämtning, om man utgår från sjukdomsförloppen i dessa fem fall. Detta innebär att möjligheten att enkelt upptäcka en begynnande hjärninflammation innan symtom kan bli en viktig vägledning i kliniken som potentiellt kan vara livräddande. Man kan tidigt se varningstecken och ta ställning till om ytterligare utredning så som lumbalpunktion bör göras innan man beslutar om fler kombinationsbehandlingar kan ges.

MÖRKERTALET KAN VARA STORT

Vi ser som sagt indikationer på att encefalit är mer förekommande än tidigare rapporterat och vi misstänker att mörkertalet för lindrigare hjärninflammationer är stort. Vårt arbete fortsätter nu med en mer omfattande analys av hjärnskademarkörer i plasma hos våra melanompatienter i BioMe-studien. Patienterna har behandlats med PD1-hämmare som monoterapi eller i kombination med CTLA4-hämmare, de är med eller utan hjärnmetastaser och med eller utan andra biverkningar. Vi följer nivån av hjärnskademarkörer från före behandlingsstart och upprepat under behandlingen. Tack vare övrig provtagning i BioMe-studien kan vi också koppla resultaten till patientens immunprofil.

Parallellt pågår arbetet med att implementera de nya kunskaperna i klinisk rutin. De optimala rutinerna för detta är inte kända utan något man kommer att behöva testa sig fram till och kontinuerligt utvärdera. Kombinationsbehandlingen verkar helt klart vara förenad med högst risk och den ges maximalt fyra gånger med tre veckors mellanrum. Ett förslag är att ta S100B ihop med ett par andra väletablerade hjärnskademarkörer i blod (NSE och p-NFL) inför varje behandling. Det blir en kostnad på några tusen kronor vilket är en marginell kostnad jämfört immunterapibehandlingen i sig och inte minst kostnaden och lidandet vi sparar av att förhindra en enda svår encefalit.

REFERENSER

1. Nationellt vårdprogram malignt melanom. 2021.

2. Larkin, J., et al., Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med, 2019. 381(16): p. 1535-1546.

3. Postow, M.A., R. Sidlow, and M.D. Hellmann, Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med, 2018. 378(2): p. 158-168.

4. Brahmer, J.R., et al., Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol, 2018. 36(17): p. 1714-1768.

5. Haanen, J., et al., Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2018. 29(Suppl 4): p. iv264-iv266.

6. Puzanov, I., et al., Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. J Immunother Cancer, 2017. 5(1): p. 95.

7. Dubey, D., et al., Severe Neurological Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: Growing Spectrum. Ann Neurol, 2020. 87(5): p. 659-669.

8. Adrian, H., et al., Biomarkers of Traumatic Brain Injury: Temporal Changes in Body Fluids. eNeuro, 2016. 3(6).

9. Bjursten, S., et al., Early rise in brain damage markers and high ICOS expression in CD4+ and CD8+ T cells during checkpoint inhibitor-induced encephalomyelitis. J Immunother Cancer, 2021. 9(7).

SARA BJURSTEN, SPECIALISTLÄKARE I ONKOLOGI, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET OCH FORSKARSTUDERANDE VID GÖTEBORGS UNIVERSITET,
SARA.BJURSTEN@VGREGION.SE

MAX LEVIN, DOCENT OCH ONKOLOG VID SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
MAX.LEVIN@WLAB.GU.SE

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

Årets ASH bevakades återigen via nätet. Här rapporterar docent **Hans Hagberg**, överläkare vid Akademiska sjukhuset i Uppsala, fem nyheter som han valt ut som de viktigaste. Han lyfter också några notiser om arbeten som han anser bör uppmärksammas.

1 Polatuzumab-vedotin istället för vinkristin (pola-R-CHP) är bättre än standardbehandling (R-CHOP) hos patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (LBA1).

Polatuzumab-vedotin är en CD79b-antikropp som är försedd med cytostatika i form av vedotin. CD79b finns på B-celler. I den randomiserade studien, Polarix, randomiserades 879 patienter med obehandlat DLBCL mellan pola-R-CHP och standardbehandling (R-CHOP). Polatuzumab-vedotin har således ersatt vinkristin i R-CHOP. Sjukdomsfri överlevnad var 76,7 procent för pola-R-CHP jämfört med 70,2 procent för R-CHOP vilket innebär en 27-procentig minskning av antal recidiv (hazard ratio 0,73). Biverkningarna var likvärda inklusive perifer neuropati.

Perspektiv: För första gången sedan 2002, då rituximab visade förbättring, har en randomiserad studie visat att primärbehandlingen för DLBCL kan bli bättre. Vedotin är en tubulihämmare med samma verkningsmekanism som vinkristin så skillnaden är hur mikrotubulihämmaren når lymfomcellen, antingen på passivt eller via riktad antikropp. Troligen kommer denna studie snabbt att leda till förändrad rutinbehandling. Studien är accepterad för publikation i New England Journal of Medicine.

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115304

2 CAR-T 19 troligen bättre än standardbehandling för DLBCL med refraktär sjukdom alt. snabbt recidiv (<12 mån) efter primärbehandling (LBA6, GS2, abstr 91).

Tre randomiserade studier presenterades som jämförde CAR-T 19 mot etablerade behandlingen med platina-kombination + högdos (ABMT). CAR-T 19-produkterna var tisa-cel, axi-cel och liso-cel.

a. Belinda-studien (LBA6) – 322 pat, tisa-cel. Ingen skillnad i ”overall remission” efter 12 veckor 46 procent vs ”standard care ” 43 procent. Studien är accepterad i New England Journal of Medicine.

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116596

b. Zuma 7-studien (GS2) – 359 pat, axi-cel. Uppföljning 25 mån (medel) visade event-free survivial (EFS) 41 procent för axi-cel jämfört med 16 procent för ”standard care”. Komplett remission (CR) 65 procent för axi-cel mot 32 procent för SOC. I denna studie medverkade Akademiska sjukhuset. Studien är accepterad i New England Journal of Medicine.

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116133

c. Transform-studien (abstr 91) – 184 pat, liso-cel. Median PFS var 15 mån för liso-cel jämfört med 6 mån för ”standar care”. CR var 66 procent för liso-cel jämfört med 39 procent för ”standard care”.

Perspektiv: Effekten av CAR-T 19 för denna svårbehandlade lymfomgrupp förefaller vara överlägsen platinakombination + ABMT då 2 av 3 studier (b och c) visar tydlig förbättring. En hypotes att tisa-cel (a) inte visade någon skillnad angavs var att behandlingen mellan skörd och infusion så kallad ”bridging therapy” inte var optimal. I alla studier fanns det möjlighet till cross-over vilket gör att OS blir svårbedömt. Det blir intressant om dessa studier kommer att ändra rutinbehandlingen.

3 Bispecifika antikroppar blir allt mer lovande både för lymfom och myelom (abstr 127, 128, 129, 130, 896, 895, 2478 m.fl).

Bispecifika antikroppar, som oftast använder CD3 tillsammans med CD20 för lymfom och BMCA för myelom, utvecklas snabbt.

a. Lymfom: epcoritamab, glofitamab, och mosunetuzumab har kommit längst. I fas II-studier ser man övertygande effekt för alla preparat i alla lymfomsubgrupper. Långtidseffekten är lättast att bedöma hos patienter med recidiverande aggressiva B-cellslymfom. I abstract 2478 där långtidsresultat av glofitamab presenterades uppnådde 40% CR. Remissionen kvarstod hos 73 procent efter 13,4 mån (median). Detta resultat är samma som rapporterades i tidiga studier för CAR-T 19 (Neelapu NEJM 2017) för denna patientgrupp. Bispecifika antikroppar förefaller också kunna kombineras med cytostatika och andra lymfombehandlingar t ex lenalidomid. Biverkningarna av bispecifika antikroppar är beskedliga och domineras av CRS i början av behandlingen men sällan grad 3. Allvarliga neurologiska biverkningar (ICAN) är mycket sällsynta.
b. Myelom: teclistamab (896), elranatanab (895) och REGN 5458 (160) visar i fas 2-studier bra effekt för patienter sent i förloppet med måttliga biverkningar som liknar CD3/CD20. Studierna är ännu inte mogna för att kunna bedöma långtidseffekt.

Perspektiv: Bispecifika antikroppar för lymfom börjar nu användas i Sverige dels i studier (framförallt epcoritamab) men också som ”compassionate use” (framförallt glofitamab). Glofitamab har 2 armar CD20 förutom CD3, som förhoppningsvis gör den mer aktiv jämfört med övriga. Bispecifika antikroppar blir en konkurrent till CAR-T-celler om de nu påvisade effekterna blir bestående. Läkemedelshanteringen och biverkningsmönstret är till bispecifika antikroppars fördel.

4 Venetoklax befäster ställningen som del av primärbehandlingen av kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

I den 926 patienter stora randomiserade CLL-13 studien (abstr 71), under ledning av den tyska KLL-gruppen, ingick 4 armar. Kontrollarmen var cytostatika i form av fludarabin/cyklofosfamid eller bendamustin. Flera sjukhus i Sverige medverkade. Minimal residual disease (MRD) var huvudvariabel.

	15 mån MRD
a. ”kontrollarm” = cytostatika	52 procent
b. obinutuzumab-venetoklax.	86,5 procent
c. obinutuzumab-ibrutinib-venetoklax	92 procent
d. rituximab-venetoklax	57 procent

Perspektiv: MRD efter 15 månader visade således att de 2 armarna som innehöll venetoklax hade bäst resultat. Värdet av ibrutinib som tillägg till obinutuzumab – venetoklax var minimalt. Obinutzumab var klart bättre CD 20-antikropp jämfört med rituximab. Frågan är om obinutuzumab –venetoklax kommer att ersätta ibrutinib som primärbehandling. Att obinutuzumab var så mycket bättre än rituximab för KLL är intressant eftersom detta fynd inte är lika tydligt i andra lymfomundergrupper.

5 Tarmfloran (microbiota) har stor betydelse vid immunologisk behandling.

Intresset för tarmflorans kvalitet vid immunologisk behandling har ökat markant, bland annat efter artikeln i NEJM 2020 av Peled et al, som visade att resultatet av allogen benmärgstransplantation blev bättre om tarmfloran hade hög grad av variation. På ASH var det flera studier som bekräftade detta fynd. För lymfompatienter som fått bredspektrumantibiotika 4 veckor före CAR-T 19 minskade överlevnaden dramatiskt; 20% jämfört med 60% (abstr 253). Bredspektrumantibiotika definierades som piperacillin-tacobactam, imipenem-cilastin eller meropenem.

Perspektiv: Det är uppenbart att tarmfloran påverkar immunsystemet. Vi kan använda denna kunskap genom att försöka undvika bredspektrumantibiotika några månader före immunologisk behandling och bland annat överväga nyttan/risk med antibiotika-profylax. En annan strategi i framtiden är att ge tillskott av nyttiga bakterier.

ÖVRIGT

Hodgkin - primärbehandling i form av Pembrolizumab + AVD: Totalt 30 patienter fick 3 kurer pembrolizumab följt av 4-6 kurer doxorubicin, vinblastin, och dakarbazin (AVD). Efter 31 månader (median) levde alla utan återfall (abstr 231). I en lika stor studie (abstr 233) gavs pembrolizumab och AVD samtidigt. Recidivfrihet sågs hos 29/30 av patienterna efter ungefär lika lång uppföljning som i föregående studie.

Högdos mtx fungerar inte som profylax för CNS-recidiv hos patienter med DCLB: En retrospektiv studie omfattande 2300 DLBCL med riskfaktorer för CNS-recidiv (CNS-IPI 4-6) kunde inte visa någon effekt av högdos mtx-profylax, inte ens om högsta riskgruppen CNS-IPI 5/6 +

testikelengagemang studerades (abstr 181). Nordiska patienter ingick i denna studie. En metaanalys (n=11.507 pat) av de studier som genomförts kom till samma slutsats (abstr 1461).

Profylaktisk osteoporosbehandling med alendronat p.o vid lymfombehandling. En dansk studie (abstr. 456) randomiserade drygt 50 patienter, som fick R-COP eller R-CHOP, mellan alendronat och ingen profylax. Alendronatgruppen ökade bentätheten mätt i ländryggen (+0,2) medan kontroll-guppen minskade bentätheten (-0,2).

Cytostatika-fri primärbehandling för hårcellsleukemi: Obinutuzumab/Vemafuranib (BRAF-hämmare) gavs under totalt 4 mån gav 100 procent CR omfattande 30 pat (abstr 43).

DOAC bättre än LMWH för behandling av tromboembolism hos cancerpatienter. En meta-analys (abstr 668) omfattande 6 randomiserade studier med totalt 3 690 patienter med akut tromboembolism visade att DOAC var bättre än lågmolekylärt heparin att förhindra recidiv (5,3 procent jfrt med 8,3 procent) utan att öka antal terapi-relaterade blödningar.

FÖRKORTNINGAR
ABMT – autolog benmärgstransplantation, axi-cel – axicabtagene ciloeucel, cilta-cel - CR – complete remission, CRS – cytokin release syndrome; DLBCL- diffust storcelligt B-cellslymfom; ICAN – immune neurotoxicity, KLL – kronisk lymfatisk leukemi; liso-cel- lisicabtagene maraleucel; MRD – minimal residual disease; Mtx – methotrexate, tisa-cel -

HANS HAGBERG, DOCENT, ÖVERLÄKARE, ONKOLOGKLINIKEN, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA, HANS.HAGBERG@AKADEMISKA.SE

Vill du hålla dig uppdaterad med Cancernyheter från OIS?

Varje vecka lägger vi samman de nyheter vi snappat upp i cancerområdet och sammanställer detta i ett enkelt nyhetsbrev. Detta för att du snabbt ska kunna hålla dig uppdaterad på vad som sker inom ditt eller angränsande områden. Du får på ett överskådligt sätt information om nya forskningsrön, avhandlingar, rapporter och läkemedelsnyheter mm. Vi har tillhandahållit denna tjänst i drygt tre år.

Om du också vill få tillgång till nyhetsbrevet skickar du oss ett mail med dina uppgifter: Namn, befattning, arbetsställe till **redaktionen@pharma-industry.se** så ordnar vi detta.
Ett annat alternativ är att gå in på webbplatsen **onkologiisverige.se** och fylla i formuläret där.
(Tjänsten är såklart gratis)

Vi ser fram emot att hålla dig uppdaterad!

Onkologi i Sverige
den oberoende tidningen för svensk cancervård

Onkologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg,
Tel 08 - 570 10 520, Fax 08 - 570 10 521, email redaktionen@pharma-industry.se, www.onkologiisverige.se

Nu kartläggs cancercellers organisation med ny metod

Hur enskilda cancerceller ändrar sig över tid kan förklara varför hjärntumörer utvecklas så olika, och varför en del cancerceller är resistenta mot vissa behandlingar. Forskare vid Uppsala universitet har tagit fram en ny metod för att kartlägga cancercellernas utveckling. I förlängningen kan metoden göra det enklare att ta fram nya effektiva läkemedelskombinationer. Studien, som presenterats i tidskriften Molecular Systems Biology, beskrivs här av forskarna **Ida Larsson** och **Erika Dalmo**.

Varje år diagnostiseras cirka 400 personer i Sverige med den aggressiva hjärntumören glioblastom. Dagens standardbehandling utgörs av kirurgi i kombination med strålbehandling och kemoterapi (temozolomid). Då både strålbehandling och kemoterapi riktas mot celler som delar sig kommer vilande cancerceller som inte avlägsnats kirurgiskt ge upphov till nybildning av tumören. Tyvärr är detta i stort sett alltid fallet, vilket resulterar i en medianöverlevnad på cirka 15 månader för dessa patienter[1].

Att hitta målinriktade behandlingar mot glioblastom har visat sig svårt då cancercellerna i sig skiljer sig mycket åt mellan olika patienter. På senare tid har dock forskningsfältet kring glioblastom delvis skiftat fokus från att fokusera på olikheter mellan patienter[2] till att utforska skillnaderna mellan cancercellerna i en och samma patient[3]. En rådande hypotes har varit att cellerna som återstår efter standardbehandlingen är så kallade cancerstamceller som sedan ger upphov till en ny tumör. I ett sådant scenario skulle patienterna kunna botas med en målinriktad behandling mot dessa cancerstamceller. Parallellt har det funnits en idé om att så kallade cancerstamceller inte borde tillskrivas alla stamcellsegenskaper som finns i normal vävnad, där en viktig egenskap är att dessa ej kan uppstå från mer specialiserade celler. Att kunna skilja på dessa scenarion kan vara avgörande för att utveckla en fungerande behandlingsstrategi – om celler som uppvisar en större grad av specialisering kan bli mer stamcellslika och ge upphov till en tumör räcker det inte med att hitta en behandling som enbart avlägsnar stamcellspopulationen utan en annan strategi behövs.

TVÄRVETENSKAPLIG METOD

För att närma oss svaret på vilket scenario som stämmer har vi utvecklat en metod att följa enskilda cancerceller

och deras avkomma in vitro, det vill säga hos humana glioblastomceller som växer i cellodlingsskålar. Själva metoden är tvärvetenskaplig, då den bygger på en kombination av laborativt arbete och matematisk modellering[4]. I den laborativa delen märks ett tusental enskilda glioblastomceller in slumpmässigt med en slags genetisk streckkod, som integreras i cellernas DNA med hjälp av ett lentivirus. När cellerna sedan delar sig ärver deras dotterceller streckkoden och detta kan användas för att härleda vilka celler som är nära släkt med varandra. För att få information om varje enskild cell använder vi oss av metoden singel-cell-RNA-sekvensering. Det är ett sätt att läsa av hur mycket enskilda gener uttrycks i varje cell. Den samlade informationen om varje cells genuttryck kan användas för att bygga upp en profil för den cellen, och vi kan få en uppfattning om den är mer stamcellslik eller mer specialiserad. Det fiffiga med RNA-sekvenseringen är att vi i samma veva kan läsa av cellens streckkod. Därför har vi både information om vilken typ av cell vi har samt vilka andra celler den är släkt med.

I vårt försöksupplägg tillåts en grupp streckkodsinmärkta celler växa under ett antal veckor och med jämna mellanrum skördas ett stickprov av cellerna för att ge en bild av hur de ändrar sig över tid.

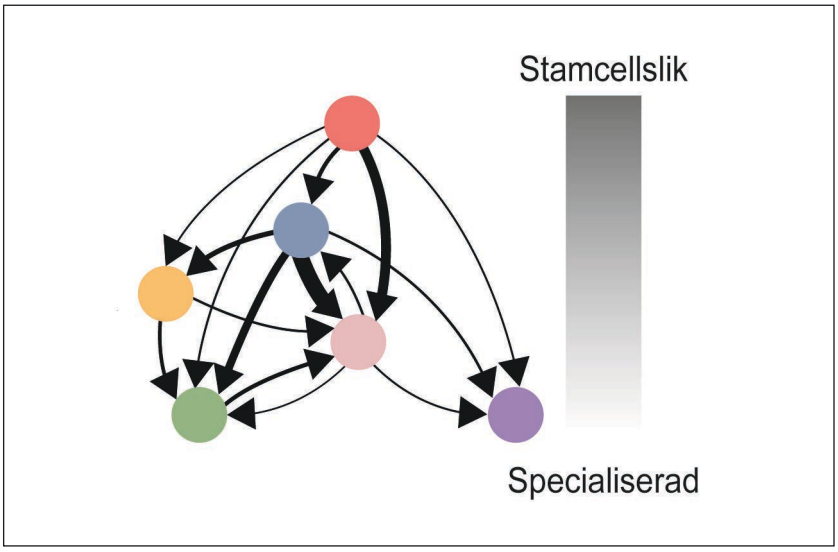
Från den laborativa delen får vi alltså ut en mängd användbar information för varje cell. Vi känner till cellens genuttryck och, tack vare streckkoden vi stoppat in i cellerna, även dess släktträd. Den här typen av data är mycket omfattande, i vårt fall får vi information om ungefär 6 000 celler per cellinje med uttrycket för cirka 20 000 gener per cell, vilket gör det omöjligt att på ett meningsfullt sätt analysera för hand. Vi har därför utvecklat en matematisk modell som på ett beräkningsmässigt smart sätt kan analysera våra data – själva analysen tar inte mer än några sekunder. Den slutliga modellen kallar vi för STAG, en förkortning för State Transitions And Growth. STAG börjar med att dela upp cellerna i ett visst antal grupper baserat på genuttryck. Dessa grupper representerar de olika stadier en tumörcell kan befinna sig i, till exempel mer stamcellslik eller mer specialiserad. STAG använder sedan informationen om vilken grupp cellen tillhör, tillsammans med vilken streckkod den har och vilken experimentell tidpunkt den representerar, för att räkna ut flödet av celler mellan grupperna över tid. Resultatet visualiseras slutligen som ett nätverk där varje nod representerar en grupp och pilar mellan noderna ger riktning och storlek på flödet av celler mellan grupperna.

KLASSISK MATEMATIK

Det häftiga med att beskriva flödet av celler mellan grupper på detta sätt är att vi kan använda klassisk matematik för att göra olika förutsägelser om vårt dynamiska tumörcellssystem. Vi kan till exempel räkna ut systemets egenvärden och egenvektorer, två grundläggande algebraiska koncept som har viktiga tolkningar inom tumörbiologi[5]. Systemets egenvärden kan användas för att förutsäga den minsta rubbningen av systemet som krävs för att det ska kollapsa. I vårt fall använde vi detta för att förutsäga vad som behöver adderas till temozolomidbehandling för att bromsa tillväxten av tumören. Systemets egenvektorer kan å andra sidan ge en uppfattning om hur fördelningen av de olika grupperna stabiliseras över tid, till exempel om en grupp kommer ta över (räknat i antalet celler som befinner sig i den gruppen) eller dö ut. Det kan ge värdefull information vid läkemedelsbehandling – är det så att en viss grupp tar över efter behandling och kan den i så fall representera en grupp av läkemedelsresistenta celler?

För att testa vår metod har vi använt celler från The Human Glioblastoma Cell Consortium (HGCC)[6] vilket är ett samarbete mellan flera forskargrupper inom forskningsprogrammet neuroonkologi vid Uppsala universitet och Akademiska sjukhuset. I detta samarbete har kirurgiskt avlägsnade tumörbitar från patienter skickats till oss för att vi ska kunna upprätta karaktäriserade cellinjer som används i vidare forskning på glioblastom.

Den första cellinjen vi valde att undersöka härstammar från tumören hos en 77-årig manlig patient. Från denna patient kunde vi se att cellerna delade in sig i sex olika grupper, varje grupp med en specifik profil. Vi såg även att det fanns en tydlig organisation bland dessa grupper (figur 1). Från gruppen i toppen av nätverket flödade cellerna enbart nedåt, det vill säga inga celler rörde sig till gruppen från någon annan grupp. Det tyder på att denna grupp har stamcellslika egenskaper. I botten av nätverket fanns en grupp celler med så kallad negativ tillväxthastighet. Det betyder i detta sammanhang att fler



Figur 1: Flödet av celler mellan grupper i en cellinje deriverad från en 77-årig manlig patient. De färgade noderna representerar enskilda grupper med en specifik transkriptionell profil, och pilarnas riktning och storlek representerar hur cellerna rör sig mellan dessa grupper. Gradienten indikerar hur grupperna förhåller sig till skalan stamcellslik – specialiserad.

celler dör än föds här, och denna grupp skulle därför kunna ses som en slutstation för cellerna. Mellan dessa två grupper fanns ytterligare fyra grupper i nätverket som cellerna rörde sig fram och tillbaka mellan, vilket tyder på att det finns ett visst mått av flexibilitet i systemet.

terna var störst mellan cellinjerna med liknande profil, medan den avvikande cellinjen även stack ut i sin organisation. Den senare uppvisade till exempel en strikt hierarkisk organisation utan flexibilitet i systemet.

Flera viktiga slutsatser kan dras utifrån dessa resultat. Till att börja med

> ***Vår studie har visat att cancercellernas organisation skiljer sig mellan patienter, men att det verkar finnas en hierarkisk stomme som är gemensam.***

TYDLIG OMORGANISATION

För att se hur delar av dagens standardbehandling påverkade organisationen testade vi att upprepa försöket med temozolomidbehandlade celler. Det resulterade i en tydlig omorganisation i nätverket – vissa flöden mellan grupper minskade eller försvann helt, medan andra ökade eller tillkom. Intressant nog uppstod helt nya flöden till toppen av nätverket, vilket kan tolkas som att relativt specialiserade celler kan bli mer stamcellslika under rätt förhållanden.

För att få en uppfattning om hur stor skillnad det är mellan patienter utökade vi vår studie till ytterligare två cellinjer från HGCC-samlingen, varav en enligt tidigare karaktärisering uppvisade en profil som skiljde sig från den ursprungliga cellinjen medan den andra hade en snarlik profil. Vi kunde se att det finns tydliga likheter mellan patienterna, till exempel i antalet grupper som cellerna organiserar sig i och dessa gruppers samlade genuttryck. Likhehar vår studie visat att cancercellernas organisation skiljer sig mellan patienter, men att det verkar finnas en hierarkisk stomme som är gemensam. Dessutom ser vi indikationer på att det inte kommer att fungera att utveckla riktad behandling enbart mot cancerstamceller i glioblastom, eftersom mer specialiserade celler kan återgå till ett mer stamcellslikt stadium, till exempel som svar på läkemedelsbehandling. Istället kan en väg framåt vara att utnyttja det vi känner till om hela organisationen och på så sätt rikta oss mot den som helhet. Till detta kan vi använda våra beräkningar av vilka störningar som krävs för att störta hela systemet, vilket i framtiden förhoppningsvis kan översättas till fungerande läkemedelsbehandlingar.

I dagsläget är metoden utvecklad och testad på glioblastomceller in vitro, men visionen är att den ska fungera som en grund för vidare studier – både i miljöer som liknar tumörscellernas ursprungliga in vivo, samt inom andra cancerformer där effektiva behandlingsalternativ idag saknas.

REFERENSER

[1] Ostrom, Q. T. et al (2019) CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. Neuro-oncology 21, Suppl 5:v1-v100

[2] Wang Q, Hu B, Hu X, Kim H, Squatrito M, Scarpace L, deCarvalho AC, Lyu S, Li P, Li Y et al (2018) Tumor evolution of glioma-intrinsic gene expression subtypes associates with immunological changes in the microenvironment. Cancer Cell 33: 152

[3] Neftel C, Laffy J, Filbin MG, Hara T, Shore ME, Rahme GJ, Richman AR, Silverbush D, Shaw ML, Hebert CM et al (2019) An integrative model of cellular states, plasticity, and genetics for glioblastoma. Cell 178: 835–849

[4] Larsson, I, Dalmo, E, Elgendy, R, Niklasson, M, Doroszko, M, Segerman, A, Jörnsten, R, Westermark, B, Nelander, S (2021). Modeling glioblastoma heterogeneity as a dynamic network of cell states. Mol Syst Biol, 17, 9:e10105

[5] Varfolomeev SD, Lukovenkov AV (2018) Instability of the null steady state: the fundamental problem of inhibiting malignant cell growth. Russ J Phys Chem A 92: 1423–1428

[6] Xie Y, Bergström T, Jiang Y, Johansson P, Marinescu VD, Lindberg N, Segerman A, Wicher G, Niklasson M, Baskaran S et al (2015) The human glioblastoma cell culture resource: validated cell models representing all molecular subtypes. EBioMedicine 2: 1351–1363

IDA LARSSON, DOKTORAND VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, IDA.LARSSON@IGP.UU.SE

ERIKA DALMO, DOKTORAND VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, ERIKA.DALMO@IGP.UU.SE

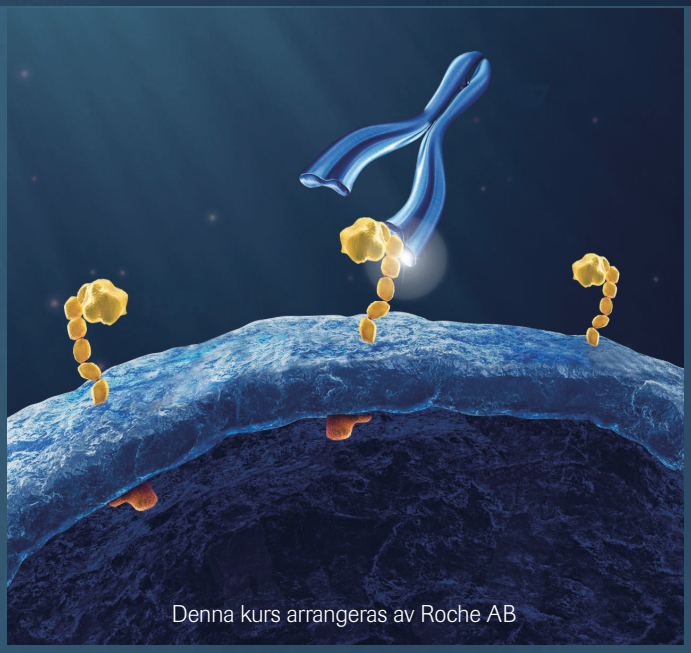
Lymfatiska maligniteter –
molekylär patologi och behandling – nu och i framtiden

Ulfsunda slott | 6-8 april 2022

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

Med vänlig hälsning Roche AB

Ulla Klinga, Medicinsk projektledare



M-SE-00000626

Kursansvariga:

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

Program

Onsdag 6 april

09.30 – 10.00	Samling med kaffe och smörgås
10.00 – 10.10	Välkomna samt praktisk information
10.10 – 10.30	Introduktion lymfom
10.30 - 10.40	Paus
10.40 – 11.40	Basal lymfompatologi och genetik
11.40 – 12.40	Indolenta B-cellslymfom
12.40 – 13.40	Lunch
13.40 – 15.10	Aggressiva B-cellslymfom
15.10 – 15.40	Kaffe
15.40 – 16.40	Patientfall 1
16.40 – 17.40	Patientfall 2
	Middag

Torsdag 7 april

09.00 – 10.00	Mantelcellslymfom
10.00 – 10.30	Kaffe
10.30 – 11.45	KLL
11.45 - 12.15	Epigenetik
12.15 - 13.15	Lunch
13.15 - 14.30	T-cellslymfom
14.30 - 15.15	Hodgkinlymfom
15.15 - 15.45	Kaffe
15.45 - 16.45	Patientfall 3
16.45 - 17.45	Patientfall 4
	Middag

Fredag 8 april

08.30 – 09.30	CAR-T celler
09.30 – 10.15	Bispecifika antikroppar
10.15 – 10.45	Kaffe
10.45 – 11.30	Hudlymfom
11.30 - 12.00	Framtidens lymfombehandling
12.00 - 13.00	Lunch och avfärd

Vid frågor är du välkommen att kontakta Ulla Klinga på mobiltelefon 0709-67 01 03 eller e-post ulla.klinga@roche.com

Roche AB
Box 1228 | 171 23 Solna | 08-726 12 00 | www.roche.se

Lipus har granskat och godkänt denna kurs.
Fullständig kursbeskrivning finns på www.lipus.se Lipus-nr 20210085

SOLVE ON.

Medical information

Issues in the management of relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma in 2022 with focus on new therapies

Incyte Nordics has the pleasure to invite you to a virtual meeting where Georg Hess, MD and professor at the hematology department at the Johannes Gutenburg University in Mainz, Germany will present the latest scientific data in the treatment of patients with R/R DLBCL.

Wednesday 23rd of March, 2022

15.00 – 16.30 CET

Agenda

Introduction by Incyte

What available therapies do we have to treat patients with R/R DLBCL?

- What is the goal with the therapy?
- How do we select right treatment for our patients?
- What is a reasonable treatment sequence?

Learnings and experience of tafasitamab use in combination with lenalidomide

- L-MIND data
- Clinical experience
- Patient cases

Q&A

Sign up to the virtual meeting by sending an e-mail to dthunstrom@incyte.com

Incyte Biosciences Nordic AB / Barnhusgatan 3 / 111 23 Stockholm / Sweden / P: +46 730 71 53 46 / E: dthunstrom@incyte.com

SE/MJVI/P/21/0003, December 2021

VETENSKAP

Inbjudan är skickad till Hälso- och sjukvårdspersonal med intresse för onkologi, hematologi med kopia till verksamhetschef.

PROTEOMIK – framtidens teknik för tidig upptäckt och cancerdiagnostik.

State-of-the-art cancerforskning och potentiell klinisk tillämpning.

Ett temawebbinar med Janne Lehtiö och Lukas Orre, SciLifeLab och Karolinska Institutet, samt Anders Mälarstig, Pfizer R&D och Karolinska Institutet.

Proteomik ger möjlighet till upptäckt och funktionell analys av cancer-specifika proteinvarianter i vävnads- och blodprover. Ta del av ett webbinar som ger inblick den senaste utvecklingen inom proteomik och tillämpning inom ledande forskning inom lung- och bröstcancer för att upptäcka nya biomarkörer för immunterapi. Translationella tillämpningar av proteomik för detektion och diagnostik kommer diskuteras.

- **Torsdag 3 februari**
- **Kl 12.00 – 13.00**

Janne Lehtiö
SciLifeLab och
Karolinska Institutet

Lukas Orre
SciLifeLab och
Karolinska Institutet

Anders Mälarstig
Pfizer R&D och
Karolinska Institutet

ANMÄLAN:
Använd länken **www.pfi.sr/onw** eller **scanna QR-koden**.[1)]
När du anmält dig får du en bekräftelse på din anmälan via mejl.
Dagen innan webinariet får du en länk via mejl, som du använder för att se föreläsningen.[2)]
Har du frågor om föreläsningen, vänligen kontakta: Ingrid.andersen@pfizer.com

1) Enligt överenskommelse mellan SKR och LIF ska anmälan vara godkänd av huvudman. Observera att du är själv ansvarig för att ha inhämtat huvudmannens godkännande för deltagande.
2) Säkerställ redan nu att du har teknisk möjlighet att se den planerade webbsändningen på www.pfizerplay.se/tekniska-krav.

Pfizer Onkologi

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

pfizer.se

PP-ONC-SWE-0611, Jan-2022

INBJUDAN HAR SKICKATS TILL LÄKARE OCH SJUKSKÖTERSKOR SOM KOMMER I KONTAKT MED ONKOLOGISK BEHANDLING MED IMMUNTERAPI MED KOPIA TILL VERKSAMHETSCHEF

BRISTOL MYERS SQUIBB BJUDER IN TILL LUNCHWEBINAR

Onkologisk immunterapi i klinisk praxis:

Hur identifiera och hantera immunrelaterad myokardit?

Nu kan du anmäla dig till denna webbföreläsning om att identifiera och hantera myokardit vid onkologisk immunterapi. En ovanlig biverkan som väcker många frågor.

Kardiolog Entela Bollano kommer att belysa orsak, symptom och hantering av myokardit orsakad av onkologisk immunterapi. Onkolog Lisa Villabona kommer att leda diskussionen och lyfta kliniska frågeställningar utifrån erfarenheter och fall i kliniken.

Du som deltagare har också möjlighet att ställa just dina frågor via live-chatt under mötet.

Hoppas vi ses på nätet!

Med vänlig hälsning,

Alla vi på Bristol Myers Squibb som arbetar med onkologisk immunterapi

ANMÄL DIG HÄR!

FÖRELÄSARE

Entela Bollano,
överläkare och docent,
Kardiologkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

MODERATOR

Lisa Villabona,
Med dr, ST-läkare
Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset

Tisdag 22 februari kl. 12.00 – 12.45

Onkologisk immunterapi i klinisk praxis – hur identifiera och hantera immunrelaterad myokardit?

BMS står för arvode till föreläsarna samt kostnad för teknisk plattform.

Bristol Myers Squibb™

BMS IO Webinar

Karolinska Hematology Seminar XX

September 8-9, 2022 at Steningevik

In 2022, the Karolinska Hematology Seminar is organized for the twentieth time.

The seminar is a two-day meeting with the aim of offering State of the Art lectures by internationally leading experts in selected hematological areas.
The lectures are followed by interesting discussions and exchanges of experience between participants and lecturers.

Welcome!

PROGRAM

Thursday September 8

10.00-10.20	Coffee
10.20-10.30	Welcome *Magnus Björkholm, Karolinska University Hospital and Institute, Stockholm, Sweden*

State-of-the-art lectures on acute lymphoblastic leukemia, complement-mediated anemias, and myeloproliferative neoplasms

10.30-12.00	Acute lymphoblastic leukemia: an update *Josep-Maria Ribera, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Spain*
12.00-13.00	Lunch break
13.00-14.30	Complement-mediated anemias: an update *Marie Scully, Department of Haematology, University College Hospital, London, UK*
14.30-14.40	Pause/Leg-stretch
14.40-16.10	Myeloproliferative neoplasms: an update *Alessandro Vannucchi, University of Florence, Azienda Ospedaliera-Universitaria Careggi, Florence, Italy*
16.10-16.30	Coffee break

Special topic

16.30-18.00	Investing in medical and health research: an investor´s perspective *Björn Odlander, HealthCap, Stockholm, Sweden*

Friday September 9

State-of-the-art lectures on indolent lymphomas, T-cell engaging therapies, and aggressive lymphomas

08.30-09.50	Indolent lymphomas: an update *Stefano Luminari, Hematology Unit, Azienda USL IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia, Modena, Italy*
09.50-10.00	Pause/Leg-stretch
10.00-11.20	T cell-engaging therapies – BiTEs, Car T cells and beyond *Ralf Bargou, Comprehensive Cancer Center Mainfranken, University Hospital Würzburg, Würzburg, Germany*
11.20-11.40	Pause
11.40-13.00	Aggressive non-Hodgkin lymphoma: an update *Catherine Thieblemont, Hôpital Saint-Louis, Hemato-Oncologie, Paris, France*
13.00	End of seminar

The seminar takes place at Steningevik Konferens, located 10 minutes from Arlanda by car.
Participation fee for the two-day seminar is SEK 3,000 (accommodation SEK 2,130 included but excluding VAT).
If you would like to participate one day, the participation fee is SEK 500 (excl. VAT).
The cost will be billed from Academic Conferences.
In accordance with the agreement between SKL and LIF the costs refers to accommodation (SEK 2,130) and meals.
Karolinska Hematology Seminar is for you who are clinically active in hematology or oncology.
You register on
https://reg.akademikonferens.se/hematologyseminar2022 by August 2, 2022 at the latest.
Once your application is received, it's binding and the "first come first served" principle is applied.
For questions, please
e-mail: hematologyseminar@akademikonferens.se

Welcome!
Magnus Björkholm
Hematology, Karolinska University Hospital Solna

Lipus has reviewed and approved this course.
Full course description available at
www.lipus.se (Lipus-nr: 20200140)

The seminar is supported by

Inbjudan är skickad till: Berörda medarbetare inom onkologi, kirurgi, patologi och radiologi med intresse av bröstcancer

Multidiciplinär webbinarserie med fokus på bröstcancer

En webbinarserie där olika specialister från de multidiciplinära teamen delar med sig av sina erfarenheter. Anmäl dig via QR-koden*.

Ska bröstcancerscreening utföras på samma sätt till alla kvinnor som idag, det vill säga med mammografi?

En föreläsning av Sophia Zackrisson, Radiolog Malmö
8 februari kl. 12.10–12.50

AI-baserad bilddiagnostik kan förbättra behandlingen av bröstcancer

En föreläsning av Johan Hartman, Patolog KS
14 mars kl. 12.10–12.50

Axillkirurgi – nya utvecklingar för att minska armmorbiditet

En föreläsning av Jana de Boniface, Kirurg
Capio S:t Göran
26 april kl. 12.10–12.50

SAVE THE DATE

Värdet av cirkulerande tumörDNA (ctDNA) för patienter med bröstcancer

En föreläsning av Barbro Linderholm, Bröstonkolog
Sahlgrenska
12 maj kl. 12.10–12.50

SAVE THE DATE

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

PP-IBR-SWE-0606, Jan-2022

Pfizer

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

pfizer.se

Janssen Hematology invites to the 6th NORDIC HEMATOLOGY DEBATE

17–18 March 2022

Hotel Scandic Continental Stockholm
or register to see the lectures on demand after the meeting

Meeting-related changes may occur due to the covid-19 pandemic

For the 6th year in a row we hereby invite you to NORDIC HEMATOLOGY DEBATE with international experts. 2022 years Nordic Hematology Debate will cover advances in treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia, Multiple Myeloma, Mantle Cell Lymphoma, and Immunotherapy.

During the meeting you will be updated on the current treatment practice and the latest scientific and clinical advances within each area.

This meeting is intended for physicians, both specialists and those during education in hematology and oncology with interest in above areas.

Agenda

Thursday 17th March

10:00–10:30	**Registration and coffee**	
10:30–18:30	**Plenary sessions and workshops:**	
	– CLL – FTD vs continuous	Dr Othman Al-Sawaf – University Hospital of Cologne, Germany
	– High-risk Myeloma	Dr Paula Rodriguez Otero – University of Navarra, Spain
	– Immunotherapy of Lymphoma and Myeloma	Dr Martin Hutchings – Rikshospitalet Copenhagen, Denmark
18:30	**Dinner**	

Friday 18th March

8:15	**Welcome**	
8:30–13:00	**Plenary sessions and workshops:**	
	– Mantle Cell Lymphoma – transition from chemo to target therapies in 1L	Dr Toby Eyre – Oxford University Hospitals, England
	Educational presentation:	
	– Minimal Residual Disease (MRD) as a potential End Point	Prof Christiane Pott – University Hospital Schleswig-Holstein, Germany
13:00	**Closing and lunch**	

When registered you will also be able to see the recorded lectures on demand up to 30 days after the meeting.

The content of the meeting is defined by the Scientific Committee without influence of Janssen.

Welcome!

Scientific Committee:

Per-Ola Andersson,Professor
Södra Älvsborgs sjukhus, Borås

Ingrid Glimelius, Docent
Akademiska sjukhuset, Uppsala

Ulf-Henrik Mellqvist, Docent
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Södra Älvsborgs sjukhus, Borås

Sekretessmeddelande:
Janssen-Cilag AB bryr sig om din integritet och vill att du ska känna till hur vi samlar in, använder och delar information. Din information kommer att användas i enlighet med vår sekretesspolicy och kan överföras till länder utanför ditt hemland, inklusive USA, som kan förespråka andra dataskyddsregler än i ditt land. Läs vår sekretesspolicy på vår webbplats https://www.janssen.com/sweden/sekretesspolicy

Registration

Please contact Karin Johansson at Janssen, email: **kjohanss@its.jnj.com** if you are interested in attending the event.

You can choose to either attend on site at Hotel Scandic Continental or to see the recording of the meeting afterwards.

The registration is open until March 2nd, 2022.

Janssen will cover the meeting costs and meals in accordance to the agenda for those participating on site. Travel and accommodation is booked and paid by the physician.

Please remember it's the delegates responsibility to inform the employer about participation in the meeting.

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

Janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

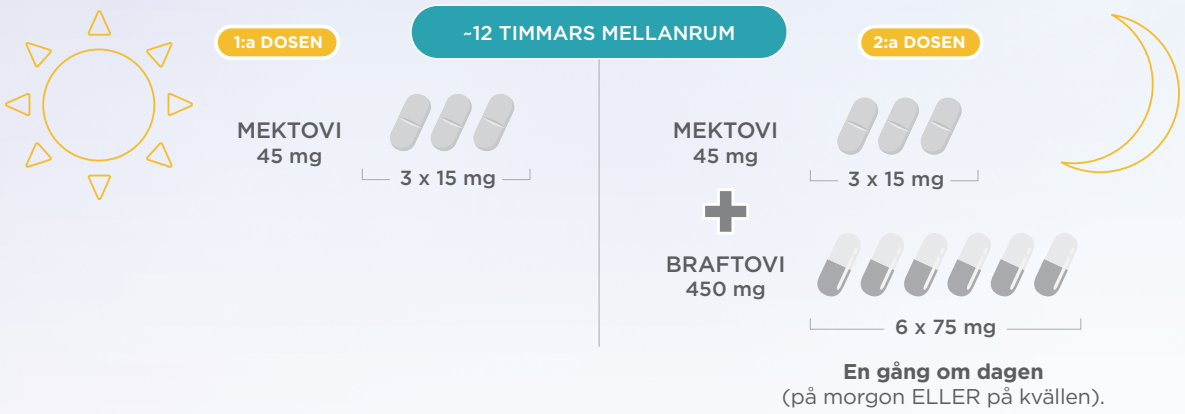
EM-85390 JC-2102191 01/2022

BRAFTOVI® ▼ (enkorafenib) + MEKTOVI® ▼ (binimetinib) för vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF ^{V600}-mutation.

Kan tas med eller utan mat, men aldrig med grapefruktjuice.

BRAFTOVI® + MEKTOVI® rekommenderad dosering[1,2]

Bekräfta närvaron av BRAF-^{V600} före behandlingen.



En gång om dagen
(på morgon ELLER på kvällen).

Svälj doserna hela med vatten

Behöver inte stå i kylskåp;
förvara BRAFTOVI under 30 °C

Kontinuerlig dosering utan avbrott

Vid missad dos ska patienterna inte ta den missade dosen av:

6 timmar — MEKTOVI inom de **6 timmarna** före nästa dos.

12 timmar — BRAFTOVI inom de **12 timmarna** före nästa dos.

Referenser: 1. Braftovi® produktresumé, senaste översyn 2021-10-14.
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
Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder. **Beredningsform:** Kapslar á 50 mg eller 75 mg. **Verksam beståndsdel:** enkorafenib. **Dosering:** Behandling med enkorafenib ska inledas av och ske under översyn av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel. *Melanom:* Rekommenderad dos enkorafenib är 450 mg (sex 75 mg-kapslar) en gång dagligen, när det används i kombination med binimetinib.
Kolorektal cancer: Rekommenderad dos enkorafenib är 300 mg (fyra 75 mg-kapslar) en gång dagligen, när det används i kombination med cetuximab. **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:** 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. Fullständig information om varningar och försiktighet finns i avsnitt 4.4 i produktresumén 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, 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 avsnitt 4.5 i produktresumén. Produktresuméns senaste översyn 2021-10-14.

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:** Behandling med binimetinib i kombination med enkorafenib ska inledas av och ske under översyn av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel. 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 BRAF^{V600}. **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 . Fullständing information om varningar och försiktighet finns i avsnitt 4.4. i produktresumé för MEKTOVI.
Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner: UGT1A1-inducerare ska användas med försiktighet. Inducerare av CYP1A2 enzymer och inducerare av P-gp transportproteiner kan minska binimetinibexponeringen. Binimetinib är en potentiell inducerare av CYP1A2, och en svag inhiberare av OAT3, och försiktighet ska vidtas när det används tillsammans med känsliga substrat. Fullständig information finns avsnitt 4.5 i produktresumén.
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.

SE/BRAF/01/22/0003 Januari 2022

Pierre Fabre Pharma Norden AB

BRAFTOVI® (enkorafenib) + MEKTOVI® (binimetinib)

© 2022 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.

TAKE CONTROL IN 1L mRCC

Nu rekommenderat av NT-rådet för behandling i första linjen[8]

CABOMETYX®
TKI

NIVOLUMAB
CPI

CABOMETYX® + NIVOLUMAB

NOW APPROVED AND RECOMMENDED ACROSS ALL RISK GROUPS*[1,3-5]

Sep 2016 — May 2018 — March 2021 — Jan 2019 — Apr 2016

2L monotherapy[1]

Recommended by international guidelines*[5-7]
(post VEGF-targeted therapy)

1L monotherapy[1]

Recommended by international guidelines*[3-5]
(intermediate- and poor-risk patients)

*Recommended by ESMO, EAU and NCCN guidelines.[3-5]

1L combination[2]
(nivolumab + ipilimumab)

Recommended by international guidelines*[3-5]
(intermediate- and poor-risk patients)

2L monotherapy[2]

Recommended by international guidelines*[5,7]
(post previous treatment)

Indikation:
Som monoterapi vid första linjens behandling av avancerad njurcellscancer (Renal Cell Carcinoma, RCC) hos vuxna med intermediär eller dålig prognos eller hos vuxna efter tidigare vaskulär endotel tillväxtfaktor (VEGF)-riktad behandling. I kombination med nivolumab som första linjens behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer.

1. Cabometyx fass.se/produktresumé. **2.** Nivolumab fass.se/produktresumé. **3.** Bedke J, et al. Eur Urol 2020, doi: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.12.005 [Article in press]. **4.** Curigliano G, et al, ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol. 2020, doi: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.016. **5.** NCCN Evidence Blocks™ Version 2.2021 – February 2021. **6.** Escudier B, et al. Ann Oncol. 2019; 30(5): 706–20. **7.** Ljungberg B, et al. EAU Guidelines on RCC 2020. Available from: https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/. Accessed January 2021. **8.** NT-rådets yttrande till regionerna 2021-10-13: https://janusinfo.se/download/18.5931ca5117c6cfb9c9b57344/1634127394108/Opdivo-Bavencio-och-Keytruda-vid-Njurcancer-211013.pdf.

Cabometyx (kabozantinib) 20 mg, 40 mg och 60 mg, filmdragerade tabletter är ett cytostatikum, proteinkinashämmare (ATC-kod: L01XE26). *Indikation:* Som monoterapi vid avancerad njurcellscancer som första linjens behandling av vuxna med intermediär eller dålig prognos eller hos vuxna efter tidigare vaskulär endotel tillväxtfaktor (VEGF)-riktad behandling. I kombination med nivolumab som första linjens behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer. Som monoterapi för behandling av hepatocellulär cancer (HCC) hos vuxna som tidigare behandlats med sorafenib. Behandling med Cabometyx ska sättas in av en läkare med erfarenhet av administrering av läkemedel mot cancer. Varningar: Eftersom de flesta biverkningar kan inträffa tidigt under behandlingen, bör läkaren övervaka patienten noga under de första åtta veckorna av behandlingen för att avgöra om det krävs några dosändringar. Hantering av misstänkta biverkningar kan kräva tillfälligt behandlingsavbrott eller dosreducering. Avvikelser i leverfunktionstester har observerats vid behandling med kabozantinib och kabozantinib i kombination med nivolumab, leverfunktionstester rekommenderas innan och under behandlingen. Patienter ska övervakas angående tecken och symtom på hepatisk encefalopati. Allvarliga gastrointestinala perforeringar och fistlar, ibland med dödlig utgång, har observerats med kabozantinib. Patienter som har inflammatorisk tarmsjukdom, har gastrointestinal tumörinfiltration eller har komplikationer från tidigare gastrointestinal kirurgi bör utvärderas noggrant före insättning av behandling med kabozantinib. Vid GI-biverkningar bör snabb medicinsk hantering, med stödjande vård, sättas in för att förhindra uttorkning, obalans i elektrolyterna och viktminskning. Fall av venös tromboembolism, inklusive lungembolism, och arteriell tromboembolism har observerats. Kabozantinib bör användas med försiktighet till patienter som löper risk för eller som tidigare har haft något av detta. Svår blödning har observerats med kabozantinib. Patienter som har haft svåra blödningar måste utredas noggrant innan behandling med kabozantinib inleds. VEGF-hämmare kan främja bildningen av aneurysmer och/eller arteriella dissektioner. Denna risk ska övervägas innan kabozantinib sätts in hos patienter med riskfaktorer såsom hypertoni eller tidigare aneurysm. Trombocytopeni och minskat antal blodplättar har rapporterats. Nivån på blodplättar bör övervakas under behandlingen och dosen av kabozantinib anpassas. Sårkomplikationer har observerats med kabozantinib. Om möjligt ska behandling med kabozantinib avbrytas minst 28 dagar före en planerad operation, inklusive tandkirurgiska ingrepp. Hypertoni har observerats med kabozantinib. Blodtrycket ska vara välkontrollerat före insättning av kabozantinib och under behandlingen ska alla patienter kontrolleras med avseende på hypertoni och vid behov få blodtryckssänkande behandling. Fall av osteonekros i käken har observerats med kabozantinib. Munundersökning bör genomföras före insättning av kabozantinib och regelbundet under behandlingen. Patienter bör instrueras i god munhygien. Behandlingen med kabozantinib bör om möjligt avbrytas minst 28 dagar före planerad tandkirurgi eller invasiva tandingrepp. Palmar-plantar erytrodysestesi (PPES) har observerats med kabozantinib. Vid allvarlig PPES bör man överväga att avbryta behandlingen med kabozantinib. Proteinuri har observerats med kabozantinib. Urinprotein bör kontrolleras regelbundet under behandling med kabozantinib. Reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom (RPLS), även benämnt posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), har observerats med kabozantinib. Detta syndrom bör beaktas för alla patienter med multipla symtom, inklusive krampanfall, huvudvärk, synstörningar, förvirring eller förändrad mental funktion. Kabozantinib bör användas med försiktighet till patienter som tidigare har haft förlängt QT-intervall, patienter som behandlas med antiarytmika och patienter med relevant tidigare hjärtsjukdom, bradykardi eller störningar i elektrolytbalansen. Laboratoriska baslinjemätningar av sköldkörtelfunktionen rekommenderas hos alla patienter och sköldkörtelfunktion bör kontrolleras regelbundet under behandlingen med kabozantinib. Ökad förekomst av elektrolytavvikelser har förknippats med kabozantinib, övervakning av biokemiska parametrar rekommenderas under behandlingen. Försiktighet krävs vid samtidig administrering av kabozantinib och starka CYP3A4-hämmare. Kabozantinib kan potentiellt öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade substrat av P-gp. Patienter ska varnas för att ta ett P-gp-substrat samtidigt med kabozantinib. Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning av MRP2-hämmare. Interaktion med warfarin kan vara möjlig, INR-värdet bör övervakas vid samtidig användning. Fertila kvinnor som tar kabozantinib och kvinnliga partners till manliga patienter som tar kabozantinib måste undvika graviditet. Effektiva preventivmetoder bör användas av både manliga och kvinnliga patienter och deras partners under behandling och i minst 4 månader efter avslutad behandling. Cabometyx är receptbelagd. F. Texten är baserad på produktresumé daterad: 2021-04-21. För ytterligare information samt priser se www.fass.se.

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista

IPSEN
Innovation for patient care

CABOMETYX® + NIVOLUMAB
(cabozantinib) tablets

CBZ-SE-000156 2021-10