

OHE

En tidning från Svensk förening för hematologi nr 3 2019 årgång 31



EHA och Lugano
Ärftlighet vid myeloida maligniteter

Purpura

Thrombocytopenia[†] ● MAHA
Organ involvement

Cablivi[®]
caplacizumab

aTTP diagnosed

HOME

Protects from day one
and throughout the treatment
journey^{1,2}

When you diagnose aTTP, start CABLIVI[®]*

CABLIVI[®] (caplacizumab) 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, Rx, EF, B01AX07, caplacizumab är en humaniserad bivalent nanoantikropp, där den första dosen ges intravenöst (IV) av vårdpersonal, därefter ges påföljande doser subkutant. Indikation: CABLIVI är indicerat för behandling av vuxna med en episod av förvärvad trombotisk trombocytopen purpura (aTTP), tillsammans med plasmabytning och immunosuppressiv behandling. Kontraindikation: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Varningar och försiktighet: Patienter som behandlas med CABLIVI måste få bipacksedeln och patientvarningskortet som ska innehålla följande information: I händelse av aktiv, kliniskt signifikant blödning bör behandling med Cablivi avbrytas. Vid behov kan användning av von Willebrandfaktor-koncentrat övervägas för att korrigera hemostasen. Förpackning och administration: CABLIVI levereras i endosförpackning eller flerdosförpackning. För ytterligare säkerhetsinformation, information om dosering samt utförligare information om förpackning se www.fass.se. Kontaktuppgifter: CABLIVI 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: januari 2019.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns på www.lakemedelsverket.se.

aTTP, acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. MAHA, Microangiopathic Haemolytic Anaemia.

* In conjunction with plasma exchange (PEX) and immunosuppression.

[†] Severe thrombocytopenia (typically $<30 \times 10^9/L$).

1. Peyvandi F, et al. N Engl J Med. 2016;374(6):511-22, 2. CABLIVI[®] SmPC. August 2018. GZSE.CAPL.19.06.0160_JULY2019

OHE

Oss Hematologer Emellan är en tidning som ges ut av Svensk förening för hematologi. Tidningen distribueras 4 gånger per år.

Ansvarig utgivare och redaktör: Jan Samuelsson
jan.samuelsson(a)regionostergotland.se

Layout: Maria Samuelsson, Profilera BMC AB

Tryckeri: Jannes snabbtryck

Styrelsen

PO Andersson (ordförande)
Södra Älvsborgs sjukhus
E-post: per-ola.andersson(a)vgregion.se

Martin Jädersten (sekreterare)
Karolinska Universitetssjukhuset
E-post: martin.jadersten(a)sll.se

Marie Lindgren (skattmästare)
Länssjukhuset i Kalmar
E-post: marie.lindgren(a)ltkalmars.se

Cajsa Jönzén (skattmästare elect)
Hudiksvalls sjukhus
E-post: kajsa.jonzen(a)regiongavleborg.se

Beata Tomaszewska-Toporska (övrig ledamot)
Skånes universitetssjukhus, Lund
E-post: beata.tomaszewska-toporska(a)skane.se

Thomas Erger (ST-läkarrepresentant)
Sundsvalls Sjukhus
E-post: thomas.erger(a)regionostergotland.se

Katarina Nordfjäll (övrig ledamot)
Östersunds sjukhus
E-post: katarina.nordfjall(a)regionjh.se

För annonsering kontakta
Maria Samuelsson
E-post: maria(a)profilera.se

*Faktureringsadress:
Svensk Förening för Hematologi
c/o skattmästare Marie Lindgren
Siljeströms väg 20
392 44 Kalmar
SFHs organisationsnummer 8020124742

Innehåll

Ledare	5
Ordförandeord	7
Årsmöte och valberedningens förslag nya styrelseledamöter	9
Utredning av myeloida tillstånd med misstänkt ärftlighet	11
Svenskt på EHA	18
Stipendierapporter Lugano	21
Avhandlingar	29
Aktuella artiklar	32
Kalendarium	39





VENCLYXTO® (venetoklax) NU MED SUBVENTION I KOMBINATION MED RITUXIMAB VID KLL

VENCLYXTO+rituximab är den första tidsbestämda kemofria kombinationsbehandlingen vid KLL

Den 27 april 2019 beslutade Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) att VENCLYXTO subventioneras i kombination med rituximab för behandling av patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som fått minst en tidigare behandling. VENCLYXTO subventioneras också som monoterapi för behandling av KLL hos patienter: med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en B-cellsreceptor (BCR) hämmare, samt hos patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en BCR-hämmare.

VENCLYXTO® (venetoklax)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Övriga antineoplastiska medel, L01XX52, Rx. **Beredningsform och styrka:** Filmdragerade tabletter i styrkorna 10, 50 och 100 mg. **Indikationer:** VENCLYXTO i kombination med rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som fått minst en tidigare behandling. VENCLYXTO som monoterapi är avsett för behandling av KLL hos vuxna patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller hos vuxna patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg. **Varningar och försiktighet:** VENCLYXTO kan orsaka en snabb minskning av tumörbördan, vilket medför en risk för tumörlyssyndrom under den initiala dosititreringsfasen på 5 veckor. VENCLYXTO har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har rapporterats hos vissa patienter, vilket ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att köra bil eller använda maskiner. Datum för senaste översyn av SPC 28 juni 2019. För fullständig information och pris, se www.fass.se. Ingår i läkemedelsförmånen (F) med begränsning. VENCLYXTO subventioneras i kombination med rituximab för behandling av patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som fått minst en tidigare behandling. VENCLYXTO subventioneras också som monoterapi för behandling av KLL hos patienter: med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en B-cellsreceptor (BCR)-hämmare, samt hos patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapivikt på både kemoimmunterapi och en BCR-hämmare.

Ledare



Precis som ordförande blev jag djupt oroad av SYLF:s enkät där nästan var 3:e som svarat på enkäten funderar på att lämna vården. Det blev inte bättre av att Barbro Hedvall på ledarplats i Dagens Nyheter "hade otur när hon tänkte", om hon nu gjorde det (?), och uttalade sig om att läkare som klagar och inte vill arbeta i vården vill man ändå inte ha som patient. Som tur var bemöttes hon snabbt av en mycket välformulerad replik av SYLF:s ordförande Madeleine Liljegren som istället konstaterade att det är de unga läkarnas engagemang som får dem att vilja byta jobb.

Tyvärr tycks detta inte vara ett problem som enbart gäller yngre läkare. Jag är mycket imponerad av det fackliga arbete som våra vänner i Svensk Förening för Onkologi (SOF) bedriver. I nr 3 2019 av SOF:s tidning Cancerläkaren presenteras resultaten av en mycket omfattande och välstrukturerad enkät rörande onkologernas arbetsmiljö. Många är visserligen nöjda med sin arbetsmiljö, men nästan 50 % av svarande anger att de ibland (35 %) eller ofta (10 %) överväger att arbeta med annat än onkologi. Svaren tycks inte skilja sig påtagligt oavsett åldersgrupp. Orsakerna känns igen – fr.a känslan av att inte hinna med sitt arbete, att inte kunna utforma sitt dagliga arbete, administrativa bördor och den konstanta vårdplatsbristen. Alla Sveriges cancerpatienter förtjänar läkare och annan personal som kan arbeta under bättre betingelser. Min förhoppning är att SFH genomför ett likande arbete för att undersöka hur situationen är för våra medlemmar.

I vanliga fall innehåller alltid nr 3 av OHE varje år kallelse och dagordning för årsmötet som i år äger rum 3/10 i Varberg. Styrelsen har dock inte hunnit sammanställa enkäten om anslutningen till SLS, där svartiden gick ut 20/8, varför formell kallelse och dagordning kommer att mailas ut till alla vars e-postadress stämmer samt anslås på hemsidan senast 1 månad innan mötet. Vi hoppas på stor uppslutning!

Det märktes tydligt i Amsterdam under EHA att väldigt många forskningsaktiva svenskar prioriterade lymfommötet i Lugano kort därefter. Antalet svenska vetenskapliga presentationer var därför färre än vanligt, de jag upptäckte finns refererade i tidningen. Du kan också läsa två reserapporter från Luganomötet från våra stipendiater Mikael Olsson och Thomas Silfverberg. Som vanligt refereras även ett par fina avhandlingar och många intressanta vetenskapliga artiklar.

Slutligen bör du inte missa en mycket viktig artikel av Panagiotis Baliakas, Bianca Tesi, Per Ljungman, Jörg Cammenga och Eva Hellström Lindberg, som sammanfattar nordiska riktlinjer för utredning av myeloida maligniteter med misstänkt ärftlig genes. Upp till 10-15 % av yngre patienter med MDS och AML bedöms i dag ha en ärftlig orsak! Detta kommer att kräva ett nära samarbete mellan hematologer och genetiker, men även andra medicinska specialiteter.

Jan Samuelsson, redaktör
jan.samuelsson@regionostergotland.se

REKOMMENDERAS AV NT-RÅDET OCH INGÅR
I LÄKEMEDELSFÖRMÅNERNASOM TILLÄGG
TILL LENALIDOMID OCH DEXAMETASON^{2,3**}

Lägg till NINLARO (ixazomib) för en effektivare oral behandlingsregim^{1*}



- **Varaktig effekt** - Signifikant förlängd PFS, även hos högriskpatienter, samt förlängd responsduration.^{1,4**}
- **Tolerabilitet** - Likartad biverkningsfrekvens som placebo för allvarliga biverkningar.^{4*}
- **Enkelhet** - En oral kapsel som kan tas hemma.¹



NINLARO + lenalidomid + dexametason vs placebo + lenalidomid + dexametason * För patienter som har genomgått minst två tidigare behandlingar av multipelt myelom.

***PFS** hela studiepopulationen: 20,6 vs 14,7 mån (HR 0,74, P=0,01), PFS högriskpatienter: 21,4 vs 9,7 mån (HR 0,54, P=0,02)

REF: 1. NINLARO Produktresumé www.fass.se 2. www.tlv.se 3. www.janusinfo.se 4. Moreau et al. N Engl J Med 2016;374:1621–34.

▼ 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.

NINLARO® (ixazomib), Hård kapsel, L01XX50, Rx, (F). **FARMAKOLOGISK GRUPP:** Övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, reversibel proteasomhämmare. **STYRKA:** NINLARO® finns i tre styrkor som innehåller 2,3, 3, och 4 mg ixazomib. **INDIKATION:** NINLARO i kombination med lenalidomid och dexametason är indicerat för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som tidigare har fått minst en behandling. **DOSERING:** NINLARO® administreras tillsammans med lenalidomid och dexametason i en 28-dagars behandlingscykel. Rekommenderad startdos av NINLARO® är 4 mg som administreras oralt en gång i veckan på dag 1, 8 och 15. NINLARO® ska tas vid ungefär samma tidpunkt åtminstone 1 timme före eller 2 timmar efter måltid. Kapseln ska sväljas hel med vatten. Administrering av lenalidomid och dexametason enligt rekommendation i respektive produktresumé. Behandlingen är kontinuerlig och ska fortsätta fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. **VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET:** Låga trombocytvärden har rapporterats hos patienter som behandlats med NINLARO®. Lågst värden förekommer oftast i mitten av cykeln och återställs till basvärdet i början på nästa cykel. Trombocyttallet bör övervakas minst en gång i månaden. Gastrointestinala biverkningar har rapporterats i samband med NINLARO® och har i vissa fall krävt behandling. Dosen bör justeras vid allvarliga (grad 3–4) symtom. Utslag har rapporterats vid användning av NINLARO® och bör behandlas med understödjande vård eller dosjustering vid svårighetsgrad 2 eller högre. Patienten ska övervakas avseende symtom på perifer neuropati. NINLARO® har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet och yrsel har dock observerats hos patienter som behandlas med NINLARO® och hänsyn bör tas till detta vid framförande av fordon eller användning av maskiner. Se även produktresumén för de läkemedel som används i kombination med NINLARO®. **FÖRPACKNING:** Plånboksförpackning innehållande en kapsel. Tre enskilda plånboksförpackningar är förpackade i en kartong. **ÖVRIG INFORMATION:** Begränsad subvention: Subventioneras i kombination med lenalidomid och dexametason endast för patienter som har genomgått minst två tidigare behandlingar av multipelt myelom. För fullständig information se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 17 september 2018.

Några ord från ordförande



Att inte alls läsa mejlen på semestern var en ny upplevelse. Det initiala obehaget gled över i ett märkligt lugn. Utsikten mot Vinga hjälpte nog till. Och Rachel Cusks "Outline"-trilogi. Och årets sommardeckare som var Stephen Kings "The Outsider". Och jag hann läsa tidningen ordentligt, där en av debattfrågorna i den tidiga sommaren var att en ganska stor andel av unga läkare idag allvarligt funderar över att faktiskt byta yrke. Orsakerna är många och mångfacetterade. Hos mig väcktes också tankar om mitt eget yrkesval. Som nybliven ST-läkare på hematologen på Sahlgrenska hamnade jag i ett samtal med Mats Brune, transplantatören, och frågade varför han hade blivit hematolog. Han sa: "Att vara hematolog det kan vara roligt. Spännande. Tungt. Intressant. Inspirerande. Tacksamt. Ledsamt. Svårt. Men en sak är det aldrig: det är aldrig tråkigt." Jag håller fortfarande med.

En djupt oroande nyhet under denna sommar var/är leveransproblem av läkemedlet vinkristin, en av hörnpelarna i botande DLBCL- och ALL-regimer. Problemet är säkert komplext men verkar i första hand vara lönsamhetsrelaterat. Syftet med generiska läkemedel är att priserna ska sjunka betydligt för att ge sjukvården ekonomiskt utrymme för att använda nya, effektiva men betydligt mer kostsamma läkemedel. Detta har också uttalats av de större företag som mycket berömligt nu börjat marknadsföra biosimilarer. Och vi har väl aldrig varit med om leveransproblem av läkemedel som kostar 50 000 kr/månad? Den gamla Karl Gerhard-texten "jag tjänar in på gungorna vad jag förlorar på karusellen" kanske borde gälla annars ter det sig som en marknadsekonomisk cynism som är svår att försvara. Vi behöver nu föra en tydligare dialog med våra viktiga partners för att säkerställa både läkemedelstillgång och allmänhetens förtroende.

Årets EHA-möte var toppen. Fortfarande lagom stort om man jämför med ASH, ett riktigt bra program och tendensen verkar också vara att allt fler forskare väljer att presentera sina data här först. Inte minst vi svenskar. Något som börjar bli hett är ett s k joint membership mellan EHA och sin egen nationella hematologförening, dvs att man kan välja att bli medlem i båda sällskapen samtidigt med fin rabatt på EHA-avgiften. Spanien var först ut 2018 och flera länder är på gång. Kanske nåt att diskutera även för oss? Som nämnts tog jag tåget till mötet, en finfin resa med en övernattnig i Hamburg. Nästa EHA går av stapeln i Frankfurt: jag ser fram mot svenskt resesällskap på tåget!

Kliniska studier från patientens perspektiv: det är de flestas erfarenhet att patienter vill vara med i kliniska studier. Så ska inte patienten fråga oss: har ni en studie jag kan vara med i? Det skulle sätta lite mer press på oss: i samarbete med Blodcancerförbundet kommer vi till hösten delta i föreläsningar för prata om detta viktiga ämne direkt till våra patienter och deras anhöriga.

SLS-frågan. Vi har fått in mångas synpunkter, vi kommer nu noggrant att förbereda frågan till årsmötet på utbildningsdagarna i Varberg och ser fram mot ett välbesökt möte – kom och bestäm!

P-O Andersson
Ordförande

"Innan man är riktigt säker på en sak, är man gärna tvärsäker"
Arne Hirdman

REVLIMID® (lenalidomid)
som kombinationsbehandling i första linjen

RVd ÄR NU GODKÄNT¹



-
- **Mer än 7 års TOTAL ÖVERLEVNAD** för tidigare obehandlade myelompatienter, icke lämpade för transplantation¹
 - Revlimid är som kombinationsbehandling med dexametason, eller bortezomib och dexametason, eller melfalan och prednison (se avsnitt 4.2) indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som inte är lämpade för transplantation¹

Årsmöte och valberedningens förslag till nya styrelsemedlemmar

Årsmöte inom SFH äger rum 3/10 17.15 i Varberg. Formell kallelse kommer att läggas ut på hemsidan samt sändas via e-post till alla medlemmar där vi har e-postadress i slutet av augusti. Den kunde ej komma med i detta nummer då enkäten om medlemmarnas inställning till typen av anslutning till Svenska Läkaresällskapet ej var färdiganalyserad vid tiden för tryck av tidningen. Denna enkät kan komma att påverka SFH:s stadgar varför kallelsen kommer senare.

Till dess kan vi meddela att SFHs valberedning bestående av Birgitta Lauri, Gunnar Juliusson och Martin Höglund lämnar följande förslag till nya styrelseledamöter.

Ordförande-elect (1+2 år*): Maria Liljeholm, Umeå

Sekreterare-elect (1+2 år): Johan Theander, Lund

Yngre ledamot (3 år): Cecilia Karlström, Stockholm

Revisor (1 år): Per Axelsson, Helsingborg (omval)

Revisor (1 år): Kristina Carlson, Uppsala (omval)

*+ 1 år som adjungerad "past-president" efter mandattidens utgång



Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.



Revlimid® (lenalidomid), hårda kapslar, 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg. ATC kod: L04AX04, Rx, F.

Behandlingen med Revlimid måste ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av användning av anticancerbehandlingar. **Indikation:** Multipelt myelom: Revlimid som monoterapi är indicerat för underhållsbehandling av vuxna patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom som genomgått autolog stamcellstransplantation. Revlimid är som kombinationsbehandling med dexametason, eller bortezomib och dexametason, eller melfalan och prednison indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som inte är lämpade för transplantation. Revlimid i kombination med dexametason är indicerat för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har fått minst en tidigare behandlingsregim. **Myelodysplastiskt syndrom:** Revlimid som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med transfusionsberoende anemi på grund av myelodysplastiskt syndrom med låg eller intermediär-1-risk, associerat med en isolerad del (5q) cytogenetisk avvikelse när andra terapeutiska alternativ är otillräckliga eller inadekvata. **Mantelcellslymfom:** Revlimid som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom. **Kontraindikationer:** Gravida kvinnor. Fertila kvinnor, om inte alla villkor i graviditetspreventionsprogrammet uppfylls. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Ges lenalidomid i kombination med andra läkemedel se motsvarande produktresumé innan behandling sätts in. Om lenalidomid tas under graviditet förväntas en teratogen effekt hos människa. Villkoren i graviditetspreventionsprogrammet (GPP) måste vara uppfyllda för samtliga patienter, om det inte finns tillförlitliga bevis för att patienten inte är fertil. Alla manliga patienter som tar lenalidomid måste uppfylla villkoren i GPP. Kombinationen av lenalidomid och dexametason, vid behandling av multipelt myelom liksom i mindre utsträckning vid behandling med lenalidomid som monoterapi vid myelodysplastiskt syndrom och mantelcellslymfom, är förenad med en ökad risk för hjärtinfarkt, venös tromboembolism och arteriell tromboembolism samt högre incidens av neutropeni och trombocytopeni. För övervakning av cytopenier måste en fullständig blodbild, tas vid baslinjen, varje vecka under de första åtta veckorna med lenalidomidbehandling och därefter varje månad. Eftersom lenalidomid har antineoplastisk aktivitet kan komplikationer i form av tumörlyssyndrom förekomma. Risken för uppkomst av nya primära maligniteter måste beaktas innan behandling med Revlimid inleds. Patienter som tidigare haft allergiska reaktioner under behandling med talidomid ska övervakas noga, eftersom en möjlig korsreaktion mellan lenalidomid och talidomid har rapporterats. Allvariga kutana reaktioner inklusive SJS, TEN och DRESS har rapporterats från användning med lenalidomid. Lenalidomid måste sättas ut vid angioödem, hudutslag av grad 4, exfoliativt eller bullöst hudutslag eller om man misstänker Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) eller läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och ska inte återupptas efter utsättning till följd av dessa reaktioner. Leversvikt, inklusive dödlig, har rapporterats hos patienter som behandlats med lenalidomid i kombination med dexametason. Lenalidomid utsöndras av njurarna och det är därför viktigt att utföra dosjustering på patienter med nedsatt njurfunktion. Sköldkörtelrubbningar kan förekomma. Övervakning av sköldkörtelfunktionen vid start och kontinuerligt rekommenderas. Patienter med multipelt myelom är benägna att utveckla infektioner, inklusive lunginflammation. Fall av viral reaktivering har rapporterats hos patienter som fått lenalidomid, inklusive allvarliga fall av reaktivering av herpes zoster eller hepatit B-virus (HBV). Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), inklusive dödliga fall, har rapporterats med lenalidomid. PML rapporterades efter flera månader upp till flera år efter påbörjad behandling med lenalidomid. Om PML bekräftas måste lenalidomid sättas ut permanent. Högre frekvens av biverkningar förekommer hos patienter >75 år. Katarakt har rapporterats i kombination med dexametason, regelbundna kontroller av synförmågan rekommenderas. Innehåller laktos. **Biverkningar:** Bland observerade biverkningar återfinns neutropeni, pneumoni, bronkit, njursvikt, leversvikt, trötthet, asteni, förstoppning, muskelkramp, trombocytopeni, anemi, diarré, illamående, klåda, hudutslag och tromboembolism. Smärta och/eller inflammation i tumörområdet (TFR, "tumour flare reaction"). Förvärdad hemofili. Perforationer i magtarmkanalen. Sepsis. Avstötning av transplanterade organ. För biverkningar vid kombinationsbehandling, se produktresumé. **Förpackningar:** Blisterförpackning innehållande 21 kapslar. Finns i styrkorna 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg och 25 mg. För fullständig information om dosering, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, se www.fass.se. Produktresumén uppdaterad: 2019-05-13. Celgene AB, Box 1014, 164 21 Kista, Tel: 08-703 16 00, www.celgene.se

1. REVLMID SmPC 2019

PM-SE-REV-0028 06/2019



Celgene AB | Besöksadress: Torshamnsgatan 44, 164 40 Kista | Tel: 08-703 16 00 | Fax: 08-703 16 03
E-post: medinfo.se@celgene.com | www.celgene.se

Lymfatiska maligniteter – molekylär patologi och nya behandlingsprinciper

Ullsunda slott | 12 - 13 mars 2020

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.

Med vänlig hälsning Roche AB

Ulla Klinga, Medicinsk projektledare



Denna kurs arrangeras av Roche AB

Program

Kursansvariga och föreläsare

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

Torsdag 12 mars

09.30 - 10.00 Samling med kaffe och smörgås
 10.00 - 10.10 Välkomna samt praktisk information
 10.10 - 12.30 Molekylär lymfompatologi
 12.30 - 13.30 Lunch
 13.30 - 14.30 Basal lymfomimmunologi
 14.30 - 15.00 B-cellsreceptorn – genetik
 15.00 - 15.30 Kaffe
 15.30 - 17.30 BTK-hämmare
 19.00 Middag

Fredag 13 mars

08.30 - 09.30 BCL2 hämmare: Andra målriktade behandlingar
 09.30 - 10.00 PI3K-hämmare
 10.00 - 10.30 Kaffe
 10.30 - 12.00 Immun-checkpointhämmare
 CAR - T - celler kliniska resultat
 12.00 - 13.00 Lunch
 13.00 - 14.30 Epigenetik
 14.30 - 15.00 Vad betyder nya läkemedel för framtiden för de olika diagnoserna?
 15.00 Samling / avslut kaffe

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 20190097



Ger fler möjlighet till en lyckad mobilisering!

Mozobil (plerixafor) i kombination med granulocyt-kolonistimulerande faktor (G-CSF) förbättrar mobiliseringen av stamceller inför autolog transplantation.¹ Nu är Mozobil även indicerat för barn (1 till <18 år) med lymfom eller solida maligna tumörer. Daglig dos är 0,24 mg/kg kroppsvikt i kombination med G-CSF (med eller utan kemoterapi).¹



Referens: 1. Mozobil SPC, maj 2019.

MOZOBIL® (plerixafor), 1,2 ml injektionsvätska, lösning 20 mg/ml, Rx, EF, L03AX16. **Indikation:** Vuxna: I kombination med G-CSF för att förbättra mobilisering av hematopoietiska stamceller till perifert blod, inför autolog transplantation hos patienter med lymfom eller multipelt myelom vars celler är svåra att mobilisera. Barn (1 till <18 år): I kombination med G-CSF för att förbättra mobilisering av hematopoietiska stamceller till perifert blod, inför autolog transplantation hos barn med lymfom eller solida maligna tumörer antingen i förebyggande syfte, när antalet cirkulerande stamceller efter adekvat mobilisering med G-CSF (med eller utan kemoterapi) vid dag för planerad skörd anses otillräckligt avseende önskad mängd hematopoietiska stamceller eller som tidigare misslyckats med att skörda tillräckligt med hematopoietiska stamceller. **Dosering:** Vuxna: En dos dagligen 20 mg fast dos eller 0,24 mg/kg kroppsvikt för patienter som väger ≤ 83 kg. För patienter som väger >83 kg är dosen 0,24 mg/kg kroppsvikt. Barn (1 till <18 år): En dos dagligen 0,24 mg/kg kroppsvikt. Mozobil ska administreras via subkutan injektion 6 till 11 timmar före initiering av aferes och efter 4-dagars förbehandling med G-CSF. **Varningar och försiktighet:** Mozobil i kombination med G-CSF ökar antalet cirkulerande leukocyter liksom hematopoietiska stamcellspopulationer. Antalet vita blodkroppar ska övervakas under behandling med Mozobil. Klinisk bedömning ska ske vid administrering av Mozobil till patienter med neutrofilantalt i perifert blod som överskrider 50 x 10⁹/l. Trombocytopeni har observerats, alla patienter som får Mozobil och genomgår aferes ska övervakas avseende antalet trombocyter. Fall av anafylaktiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, har rapporterats. Vasovagala reaktioner, ortostatisk hypotension och/eller synkope kan inträffa efter subkutan injektion. För ytterligare information, se www.fass.se **Kontaktuppgifter:** Mozobil tillhandahålls av Sanofi AB, Box 30052, 104 25 Stockholm tel +46 8 634 50 00. Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi.com. Datum för senaste översyn av produktresumén: 05/2019.

SANOFI GENZYME

Myeloida maligniteter med misstänkt ärftlig genes

*Sammanfattning av de första nordiska riktlinjerna för utredning och uppföljning av dessa tillstånd.
Panagiotis Baliakas, Bianca Tesi, Per Ljungman, Jörg Cammenga och Eva Hellström Lindberg*

Inledning

Traditionellt har myelodysplastiskt syndrom (MDS) och akut myeloisk leukemi (AML) setts som sporadiska sjukdomar utan ärftlig genes. Undantag har utgjorts av myeloida maligniteter kopplade till väl kända tillstånd som t.ex Fanconi, Diamond-Blackfan anemia, telomerrelaterade sjukdomar eller andra "bone marrow failure" syndrom. I den senaste WHO-klassifikationen för myeloida neoplasier (MNs) har dock en ny kategori för MNs med ärftlig predisposition tillkommit vilken listar ett antal ärftliga tillstånd med hög risk att utveckla MN. Med den snabba utvecklingen inom gensekvensering upptäcks dock nya predisponerande tillstånd varje år och upp till 10-15 % av yngre patienter med MDS och AML bedöms i dag ha en ärftlig orsak. För att möta de kliniska utmaningar som detta medför träffades barn- och vuxenhematologer och kliniska genetiker från Sverige, Danmark, Norge och Finland i september 2018 i syfte att ta fram nordiska riktlinjer för utredning av dessa tillstånd, samt uppföljning av patienter och friska anlagsbärare. Att identifiera patienter med ärftlig MDS eller AML är av stor vikt för både patienter och anhöriga och kan vara avgörande för beslut om primärbehandling och stamcellstransplantation. De ökande insikterna om ärftlig predisposition för MDS eller AML kommer att kräva ett nära samarbete mellan hematologer och genetiker, men även andra medicinska specialiteter. Riktlinjerna publicerades i sin första version maj 2019 på www.nmds.org/guidelines. Vi publiceras här tabellerna och sammanfattningen av riktlinjerna, vilka i sin helhet återfinns på hemsidan. Länkat till denna artikel har vi utvecklat en power point presentation avsedd för undervisning där samtliga bilder eller ett urval är fria att använda <http://www.sfhem.se/riktlinjer>.

Background

Myeloid neoplasms (MNs) with germline predisposition are a group of rare diseases recently recognized as novel entities in the latest World Health Organization (WHO) classification for MNs¹. They are important to re-

cognize as a correct diagnosis may tailor therapy, dictate the selection of donor for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), determine the conditioning regimen, may enable prophylactic measures, early intervention or contribute to avoid unnecessary or even harmful medication²⁻⁶. Finally, it allows for genetic counselling and follow-up of at-risk family members. This document presents the summary of a first version of Nordic recommendations for a diagnostic algorithm, surveillance, and considerations for allo-HSCT for patients and carriers of a germline mutation predisposing to myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML). The detailed main document can be accessed at NMDSG.org, but requires membership login. Please contact a NMDSG member for full access.

Whom to test

A: Patients with positive family history or signs/symptoms indicative of a hereditary condition predisposing to myeloid neoplasms (MN) especially MDS/AML.

- A1: Patient with MDS/AML and symptoms/signs of a hereditary condition predisposing to MN development diagnosed before the age of 50.
- A2: Two individuals (first or second degree relatives, FDR and SDR, respectively) with MDS/AML or long lasting thrombocytopenia or symptoms/signs indicative of a hereditary condition predisposing to MN development, one of whom diagnosed before the age of 50.
- A3: One individual with MDS/AML and two FDR or SDR with a diagnosis of solid tumor malignancy one of whom diagnosed before the age of 50.
- A4: ≥ 3 FDR or SDR with MN or long-lasting thrombocytopenia or symptoms/signs indicative of a hereditary condition predisposing to MN development, independently of age.

B: Patients with MN where the diagnostic work-up for the determination of the somatic genomic background has detected variants suspected to be germline.

A number of variants that cause MN with germline predisposition can be also detected as somatic in sporadic cases⁷. An indication that a variant may be of germline origin can be the variant's allele frequency (VAF) [near-heterozygous (40 % - 60 %) or near-homozygous (90 %)]^{8,9}. In such cases further testing of extra-haematological tissue for the respective variant is highly recommended after obtaining the patient's consent.

C: Patients not fulfilling the criteria A and B diagnosed with MDS/AML before the age of 50 carrying aberrations of chromosome 7 [monosomy 7/del(7q)/der(7)].

A family or personal history without any suspicion of a hereditary disorder does not exclude an underlying predisposing germline variant. Several reports in the literature favor genetic testing for hereditary conditions predisposing to MN for all young patients. We propose that among young patients (<50 at diagnosis) without a family or personal history only those with aberrations of chromosome 7 (monosomy 7/del(7q) or other aberrations with loss of 7q material), which is particularly common in GATA2- and SAMD9/SAMD9L-related disorders should be further referred for genetic counselling/testing^{10,11}.

How and what to test

Genetic testing should be performed with the aim to detect both single nucleotide variants (SNVs) and copy-number variations (CNVs). We propose a number of genetic conditions that should be excluded for all patients fulfilling the above-mentioned criteria (Table 1) as well as a respective diagnostic algorithm (Figure 1). Regarding the tissue that should be analyzed we recommend fibroblasts obtained after skin biopsy, especially in cases fulfilling criteria A and C. Other alternatives such as blood in remission or sorted T-cells isolated from blood may also be considered. Functional testing may be readily available in selected disorders (Table 2).

Surveillance of individuals with a germline predisposition to MDS/AML

All patients including asymptomatic carriers with a germline predisposition to MDS/AML should be referred to and subsequently followed by a haematological center with expertise in hereditary malignancies to ensure adequate monitoring and tailored treatment (Table 3). The haematological center/department is strongly recommended to collaborate closely with a clinical geneticists/medical genetic department with expertise in diagnosing and genetic counselling of hereditary haematologic disorders. For the classical inherited bone marrow failure syndromes (IBMFS) like Fanconi anaemia, Shwachman-Diamond syndrome, Diamond-Blackfan anaemia and telomere biology

disorders, guidelines for surveillance already exist and should be followed when indicated¹²⁻¹⁵.

Indication for allo-HSCT

All patients that have developed MN on the basis of a genetic predisposition except those diagnosed with AML associated with germline variants in CEBPA, are potential candidates for allo-HSCT. But note that MDS/AML patients with germline DDX41 mutations are often older and no specific recommendation regarding allo-HSCT can be made at the moment due to a lack of data. It should be highlighted that each case should be referred for discussion within an expert transplant panel.

Genetic counselling

All patients with a germline predisposition to MN should be offered genetic counselling. This also includes patients with a positive family history where the genetic pathogenic variant has not been identified. Genetic counselling is mandatory prior to genetic testing of all healthy relatives for germline predisposition for MN including predictive testing of HLA-identical potential family donors.

References

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405.
2. Churpek JE. Familial myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia. *Best Pract Res Clin Ha*. 2017;30(4):287-289.
3. Godley LA, Shimamura A. Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance. *Blood*. 2017;130(4):424-432.
4. Niemeyer CM, Mecucci C. Practical considerations for diagnosis and management of patients and carriers. *Semin Hematol*. 2017;54(2):69-74.
5. Porter CC, Druley TE, Erez A, et al. Recommendations for Surveillance for Children with Leukemia-Predisposing Conditions. *Clin Cancer Res*. 2017;23(11):e14-e22.
6. University of Chicago Hematopoietic Malignancies Cancer Risk T. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. *Blood*. 2016;128(14):1800-1813.
7. Papaemmanuil E, Dohner H, Campbell PJ. Genomic Classification in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375(9):900-901.
8. Drazer MW, Kadri S, Sukhanova M, et al. Prognostic tumor sequencing panels frequently identify germ line variants associated with hereditary hematopoietic malignancies. *Blood Adv*. 2018;2(2):146-150.
9. Yannakou CK, Jones K, Ryland GL, et al. Incidental detection of germline variants of potential clinical significance by massively parallel sequencing in haematological malignancies. *J Clin Pathol*. 2018;71(1):84-87.
10. Davidsson J, Puschmann A, Tedgard U, Bryder D, Nilsson L, Cammenga J. SAMD9 and SAMD9L in inherited predisposition to ataxia, pancytopenia, and myeloid malignancies. *Leukemia*. 2018;32(5):1106-1115.

11. Wlodarski MW, Collin M, Horwitz MS. GATA2 deficiency and related myeloid neoplasms. *Semin Hematol.* 2017;54(2):81-86.
12. Dror Y, Donadieu J, Koglmeyer J, et al. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1242:40-55.
13. <https://teamtelomere.org/wp-content/uploads/2018/07/DC-TBD-Diagnosis-And-Management-Guidelines.pdf>.
14. Vlachos A, Ball S, Dahl N, et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol.* 2008;142(6):859-876.
15. www.fanconi.org.

Table 1. Overview of germline conditions predisposing for myeloid neoplasms (adapted from WHO 2016 book chapter and NCCN MDS v1.2019)

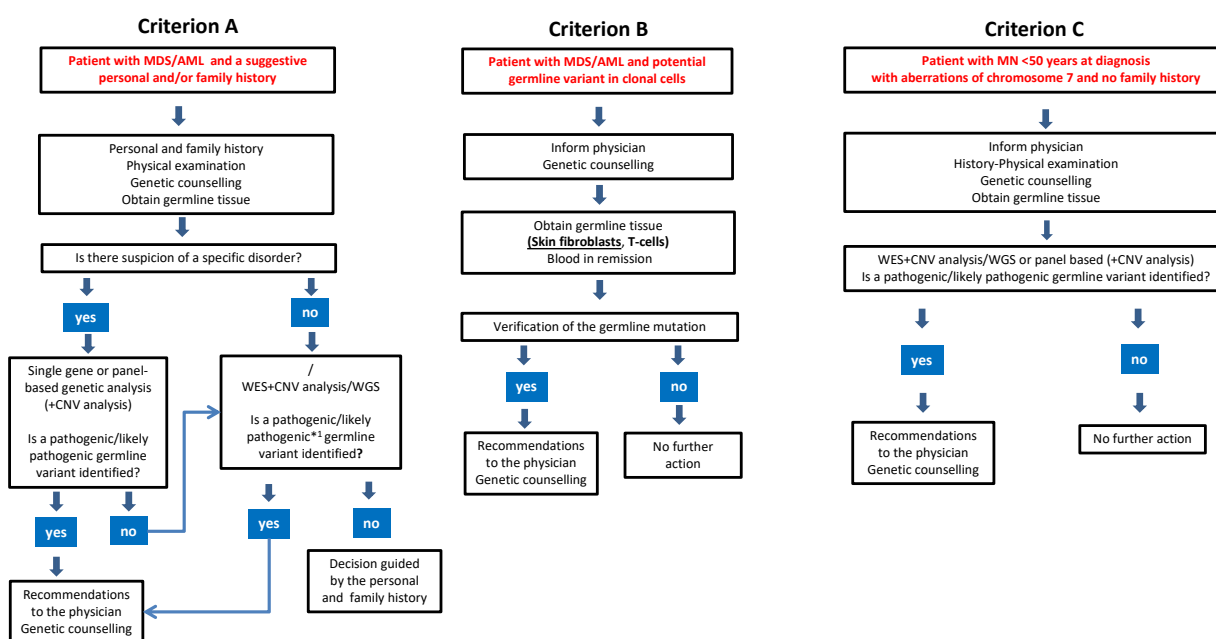
Genetic syndrome	Gene(s)	Inheritance pattern(s)	Characteristic haematological malignancies	Lifetime risk for myeloid malignancies	Other phenotypes and clinical features	Diagnostic testing
Myeloid neoplasms with germline predisposition without a pre-existing disorder or organ dysfunction						
Acute myeloid leukemia with germline CEBPA mutation	CEBPA	AD	AML	>80 %	-	DNA sequencing including del/dup analysis
Myeloid neoplasms with germline DDX41 mutation	DDX41	AD	MDS, AML	Unknown, probably high but mostly in older age	CML, CMML and lymphomas have also been reported	DNA sequencing
Chromosome 14q32 duplication syndrome	14q32 genomic duplication	AD	AML, MPNs, CMML	High penetrance in the 5 families reported	-	Del/dup analysis
Myeloid neoplasms with germline predisposition and pre-existing platelet disorders						
Myeloid neoplasms with germline RUNX1 mutation (Familial platelet disorder with associated myeloid malignancy)	RUNX1	AD	MDS, AML	~45 %	Thrombocytopenia and abnormal platelet function; clonal hematopoiesis; ALL	DNA sequencing including del/dup analysis
Myeloid neoplasms with germline ANKRD26 mutation	ANKRD26	AD	AML, MDS, CML	8 %	Moderate thrombocytopenia with mild bleeding manifestations	DNA sequencing of 5'UTR
Myeloid neoplasms with germline ETV6 mutation	ETV6	AD	ALL, AML, MDS	Unknown	Thrombocytopenia and mild bleeding manifestation	DNA sequencing
Myeloid neoplasms with germline predisposition and other organ dysfunction						
GATA2 deficiency syndrome	GATA2	AD	MDS, AML	>80 %	Immunodeficiency (B-/NK-/CD4-cell lymphocytopenia, monocytopenia), susceptibility to viral infections, warts, disseminated nontuberculous mycobacterial infections, lymphedema, sensorineural hearing loss, pulmonary alveolar proteinosis	DNA sequencing (including intronic regions) and del/dup analysis
MIRAGE syndrome	SAMD9	AD	MDS, AML with monosomy 7	High, spontaneous resolution through revertant mosaicism possible	Cytopenias and marrow failure; growth restriction, infection susceptibility, adrenal hypoplasia, genital phenotypes, and enteropathy.	DNA sequencing
Ataxia-pancytopenia syndrome	SAMD9L	AD	MDS, AML with monosomy 7	High, spontaneous resolution through revertant mosaicism possible	Cytopenias and marrow failure; gait disturbance, nystagmus, cerebellar atrophy and white matter hyperintensities; immunodeficiency	DNA sequencing

Genetic syndrome	Gene(s)	Inheritance pattern(s)	Characteristic haematological malignancies	Lifetime risk for myeloid malignancies	Other phenotypes and clinical features	Diagnostic testing
Bone marrow failure syndrome 1 (BFMS1/SRP72)	SRP72	AD	MDS	Unknown	Congenital sensorineural deafness	DNA sequencing
Fanconi anaemia	FANCA	XLR	MDS, AML	~10 %	Bone marrow failure, short stature, skin pigmentation (café-au-lait or hypopigmented spots), skeletal anomalies (thumbs, arms), congenital heart disease, ear anomalies, renal malformations, squamous cell carcinomas)	DNA sequencing including del/dup analysis Chromosomal breakage analysis
	FANCB, FANCC, BRCA2, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCM, PALB2, RAD51C, SLX4	AR				
Severe congenital neutropenia	ELANE, CSF3R, GFI1, SRP54	AD	MDS, AML	21-40 %	Severe neutropenia	DNA sequencing including del/dup analysis
	HAX1, G6PC3, JAGN1, VPS45	AR				
	WAS	XLR				
Shwachman-Diamond syndrome	SBDS	AR	MDS, AML, ALL	5-24 %	Neutropenia, pancreatic insufficiency, short stature, skeletal abnormalities	DNA sequencing including del/dup analysis
Diamond-Blackfan anaemia	RPS19, RPS17, RPS24, RPL35A, RPL5, RPL11, RPL15, RPL26, RPS7, RPS26, RPS10, RPS29	AD	MDS, AML, ALL	~5 %	Anemia and marrow erythroid hypoplasia. Small stature, congenital anomalies (e.g. craniofacial, cardiac, skeletal, genitourinary)	DNA sequencing including del/dup analysis Elevated erythrocyte adenosine deaminase
	GATA1	XLR				
Telomere biology disorders	DKC1	XLR	MDS, AML	2-30 %	Bone marrow failure, nail dystrophy, abnormal skin and pigmentation, oral leukoplakia, early hair graying, pulmonary fibrosis, hepatic fibrosis, squamous cell carcinoma	DNA sequencing including del/dup analysis Telomere length analysis
	TERT, TERC, TINF2, RTEL1, PARN, ACD	AD				
	NOP10, NHP2, WRAP53, RTEL1, TERT, CTC1, PARN, ACD	AR				
Down syndrome	Trisomy 21	95 % De novo, 5 % translocation	Transient abnormal myelopoiesis/ AML, Acute megakaryoblastic leukemia, ALL	10 % (transient abnormal myelopoiesis) ~2-3 % ALL, AML	Down syndrome: multiple congenital anomalies, dysmorphic features, intellectual disability	Karyotype
RASopathies	CBL, KRAS, NF1, PTPN11	AD	JMML, AML	~10 %	Short stature, facial features, cardio-thoracic defects, coagulopathy	DNA sequencing
Constitutional mismatch repair deficiency	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM	AR	ALL, lymphomas, AML, MDS	Unknown, risk ~30 % for lymphoma/ALL	Café-au-lait spots, brain tumors, colorectal cancer, osteosarcoma, and other solid tumors.	DNA sequencing including del/dup analysis

Genetic syndrome	Gene(s)	Inheritance pattern(s)	Characteristic haematological malignancies	Lifetime risk for myeloid malignancies	Other phenotypes and clinical features	Diagnostic testing
Bloom syndrome	BLM	AR	ALL, AML/MDS, lymphoma	15 %	growth deficiency, photosensitive skin changes, immunodeficiency, early-onset diabetes, microcephaly, high-pitched voice, hypogonadism, risk for other cancers	DNA sequencing including del/dup analysis
LIG4 syndrome	LIG4	AR	MDS	Rare (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6096036/)	Short stature, microcephaly, Immunodeficiency combined; pancytopenia & myelodysplastic syndrome	DNA sequencing including del/dup analysis
Li Fraumeni syndrome	TP53	AD	ALL, MDS, AML	2-4 %	High risk for cancer (50 % by age 30 years and 90 % by age 60 years) especially high risk for adrenocortical carcinoma, brain cancer, breast cancer, choroid plexus carcinoma, colon cancer, lung carcinoma, sarcoma, other tumors.	DNA sequencing including del/dup analysis
Other bone marrow failure syndromes	MECOM	AD	MDS, AML	Unknown	Skeletal/cardiac abnormalities, neurological defects	DNA sequencing
	ERCC6L2	AR				

Abbreviations: AD, autosomal dominant; ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; AR, autosomal recessive; CML, Chronic Myeloid leukemia; CMML, chronic myelomonocytic leukemia; JMML, juvenile myelomonocytic leukemia; MDS, myelodysplastic syndrome; XLR, X-linked recessive. Risks for development of myeloid malignancies have been based on: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia, McGee et al 2016, ASH educational book 2016/2017 and GeneReviews (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

Figur 1.



*1: If no pathogenic/likely pathogenic variant is detected consider functional studies such as measurement of telomere length, chromosomal breakage analysis etc. In case of variants of unknown significance (VUS) perform segregation analysis

Table 2. Laboratories (public and/or academic) performing functional analyses, that may be of value in diagnosis of Fanconi anemia, telomere biology disorders and Diamond-Blackfan anaemia.

Disorder	Test	Address	Contact prior to sampling and shipping
Fanconi anaemia	Chromosome breakage analysis (FA) with mitomycin	Department of Clinical Genetics Aarhus University Hospital. www.kga.auh.dk Brendstrupgårdsvej 21 C 8200 Aarhus N Denmark	KliniskGenetiskAfdeling@auh.rm.dk Tlf.: +45 2974 5169
	Chromosome breakage analysis (FA) with mitomycin Cell cycle-specific by flow	Institut für Humangenetik, Labor für Genomische Instabilität Biozentrum, Am Hubland 97074 Würzburg Germany	Prof. Dr. Med. Detlev Schindler schindler@biozentrum.uni-wuerzburg.de
	Chromosome breakage analysis (FA) with mitomycin C and die-poxybutane (B –KromFA)	Fimlab Laboratoriot Oy Tampere Shipping address: Fimlab Laboratoriot Oy 5009400 31006 VASTAUSLÄHETYS Finland	genetiikka@fimlab.fi Tlf: +358-3-3117 5424
Telomere biology disorder	Measurement of telomere lengths	Department of Clinical Genetics, Laboratoriecentrum Byggnad 6M, 1tr Norrlands University Hospital 901 85 Umeå Sweden	Dr. Anna Norberg Anna.norberg@vll.se
Diamond-Blackfan anemia	Erythrocyte adenosine deaminase activity (eADA)	Department of Clinical Genetics 4062 The Metabolic Laboratory Rigshospitalet Blegdamsvej 9 2100 Copenhagen Denmark	Dr.Sci. Flemming Wibrand Flemming.wibrand@regionh.dk

Table 3. Follow-up of individuals with a germline predisposition to MDS/AML

	Baseline	Follow-up
Complete blood count (CBC)	YES	Every six months
Bone marrow aspirate/biopsy	YES	Only in case of change in CBC
NGS-myeloid gene panel	YES (bone marrow)	Once a year* (blood)
Control of other relevant organs	As indicated depending on the underlying condition	As indicated depending on the underlying condition

CBC: complete blood count; NGS: Next-generation sequencing

*The emergence of a clone should not solely be an indication for action. The gene, the variant allele frequency (VAF), the number of pathogenic variants as well as the dynamics over time should be taken into account.

MYLOTARG

(gemtuzumab ozogamicin)

Ett behandlingsalternativ för tidigare obehandlade patienter med AML undantaget APL^{1,2}



Annika Lindström

Terapirådgivare
annika.lindstrom@pfizer.com
076-889 24 91



Anders Bergsten

Produktchef
anders.bergsten@pfizer.com
076-889 24 63



MYLOTARG® (gemtuzumabozogamicin), L01XC05, 5 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, Rx, EF.

Indikationer: MYLOTARG är avsett för kombinationsbehandling med daunorubicin (DNR) och cytarabin (AraC) för behandling av patienter från 15 år och uppåt med tidigare obehandlad, *de novo* CD33-positiv akut myeloid leukemi (AML), undantaget akut promyelocytleukemi (APL). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Levertoxicitet, inklusive livshotande och ibland dödlig leversvikt och venocklusiv sjukdom/sinusoidalt obstruktionssyndrom (VOD/SOS) samt tumörlyssyndrom har rapporterats, liksom neutropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni, febril neutropeni, lymfopeni och pancytopeni med risk för infektioner och blödningar. Infusionsrelaterade reaktioner har observerats. För ingående beskrivningar se www.fass.se. **Dosering och administreringssätt:** MYLOTARG är avsett för intravenös användning. Den färdigberedda och utspädda lösningen ska administreras intravenöst under en 2-timmarsperiod under noggrann klinisk övervakning. För mer information om dosering, uppgift om förpackning och priser samt övrig information se www.fass.se, www.pfizer.se. **Senaste datum för översyn av produktresumén: 2018-12.**

▼ 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. Se avsnitt 4 i gällande produktresumé om hur man rapporterar biverkningar.

Ref: 1. Mylotarg Produktresumé December 2018, 2. Castaigne S et al. Lancet 2012; 379(9825): 1508-1516, 3. www.tlv.se, 4. www.janusinfo.se.



Pfizer Innovations AB
Vetenskapsvägen 10, 191 90 Sollentuna, Sweden
Tel 08-550 520 00 www.pfizer.se www.pfizerpro.se
Personuppgiftsfrågor: info.sweden@pfizer.com

MYLOTARG™
(gemtuzumab ozogamicin) INJEKTION
FÖR I.V.-INFUSION

Svenska presentationer på EHA

Gunnar Juliusson (Lund) har analyserat förändringar i överlevnad vid AML (icke-APL) under perioden 1997-2016. Data från alla svenska patienter rapporterade i det svenska AML-registret (n = 7708) ingick. Median-åldern var 72 år. Täckningsgrad var > 98 %. Patienter grupperades efter diagnosdatum i fyra femårsperioder;

1997-2001, 2002-2006, 2007-2011 och 2012-2016. Trots att inga nya kemoterapeutiska läkemedel utvecklats under denna tid har överlevnaden förbättrats under de senaste tjugo åren, mest för medelålders manliga patienter.

Män i åldrarna 50-75 år har nu samma överlevnad som kvinnliga jämnåriga patienter. Detta står i kontrast till tidigare fynd att kvinnor har haft en bättre överlevnad än män vid AML, samt bland patienter med andra cancerformer och idag i den allmänna befolkningen.

Överlevnadsförbättringen var mest tydlig hos patienter med de-novo AML, icke-högriskgenetik och för patienter med gott prestationsstatus. Många faktorer bidrar sannolikt till förändringar i utfallet över tid, såsom transplantationsfrekvens och allmän hälsa. Tyvärr noterades ingen förbättring av överlevnaden hos yngre och äldre patienter.

Jenny Klintman (Lund/Oxford) har studerat Richtertransformation från KLL (Richter's syndrom; RS), ett tillstånd som delar de histologiska egenskaperna med diffust stort B-cells-

lymfom (DLBCL), men har en distinkt molekyllär profil jämfört med de novo DLBCL. Heterogena mutationsprofiler karakteriserar RS, men studier har rapporterat att 90 % av tumörerna involverar molekyllära lesioner i minst en av TP53-, CDKN2A-, MYC- eller NOTCH1-generna.

Parade KLL- och RS-prover från 17 patienter som deltog i

en fas II-studie av ofatumumab, cyklofosamid, doxorubin, vincristin och prednisolon (CHOP-OR) analyserades. Gruppen analyserade kodande och icke-kodande enskilda nukleotidvarianter (SNV), små insertioner och deletioner (InDels) och kopie-nummervarianter (CNV) detekterade med helgenomsekvensering (WGS). En oberoende kohort av patienter med RS insamlades och riktad DNA- och RNA-uttrycksprofilering utfördes på den utökade patientkohorten (n = 38) för att bekräfta primära resultat. En signifikant större mutationsbörda (SNV och InDels) detekterades vid RS jämfört med KLL-fas (p = 0,031), och signifikant fler gener muterades vid RS (n = 457 gener; 29,6 +/- 21,3 muterade gener/patient) jämfört med KLL-fas (n = 306 gener; 19,8 +/- 12,4 muterade gener/patient; p = 0,022). De flesta muterade gener och varianter som detekterades var missense-mutationer och icke-återkommande (d.v.s.

detekterade i en enda patient/fas). Liksom i tidigare studier var lesioner i TP53-, NOTCH1- och CDKN2A-ge-



nerna vanliga. Vidare upptäcktes också mutationer i XPO1 (35,3 %) och TRAF3 (35,3 %) generna vilket är oftare än tidigare rapporterats vid RS. Lesioner i MAPK-signalvägen befanns vara anrikade vid RS vs KLL-fas. Lesioner i minst en MAPK-vägs gen detekterades i 9 (52,9 %) KLL och 15 (88,2 %) RS-prover. Dessutom detekterades minst en PI3K-pathway-genlesion i 10 (58,8 %) KLL och 14 (82,4 %) RS-prover. Analys av klonal evolution över olika signalvägar demonstrerade en hög expansions-sannolikhet för kloner innehållande MAPK-mutation. Konklusionen blir att dessa distinkta signalvägar förtjänar klinisk utvärdering vid RS.

Karin Larsson (Uppsala) har undersökt förekomsten av hjärt- och kärlsjukdomar (CVD) vid tidpunkten för diagnos av KLL, prevalensen av CVD vid tidpunkten för behandlingsstart hos KLL-patienter som kräver behandling, och förekomsten av CVD inom 3 och 5 år efter början av första linjeterapi med kemoimmunoterapi (CIT). Svenska patienter som diagnostiserats med KLL mellan 2007–2010 (n = 2078) identifierades från svenska register. Av dessa var 884 i behov av behandling och började första linjen terapi mellan 2007–2016. För alla patienter samlades data om CVD med hjälp av rikstäckande patientregistret. Det svenska dödsorsaksregistret användes för att identifiera CVD som dödsfall. CVD bland KLL-patienter är vanligt. Cirka 1/3 av patienterna hade en dokumenterad CVD inom 10 år före KLL diagnosen eller inom 10 år före första behandlingsstart. 183 (20,7 %) av patienter utan tidigare CVD drabbades av ett CVD event inom 5 år efter start av första linjeterapi med CIT. Det stora antalet patienter med en diagnos

av hjärt-kärlsjukdom redan vid behandlingsstart är särskilt oroande eftersom dessa patienter kan ha en ökad risk för ny CVD efter behandling med BTK-hämmare

Henrik Lampikoski (Stockholm) har försökt att fastställa om ett urval av kända prognostiska faktorer vid primär DLBCL diagnos också var prognostiska i en kohort av

refraktära/relapserande patienter. Vidare studerades om uttrycksmönstren för immunhistokemimarkörer (IHC) skilde sig från de som rapporterats i oselektade de novo DLBCL-kohorter, och huruvida uttrycket av IHC-markörer ändrades mellan biopsin vid diagnos och vid den första biopsin efter behandlingen i primär refraktär fas eller det första återfallet. 121 patienter med primärt refraktär eller återkommande de novo som diagnostiserades med sin primära tumör mellan 2007 och 2014 och behandlades på Stockholms sjukhus ingick i studien. Alla patienter behandlades med en botande

avsikt, oftast med R-CHOP-immunokemoterapi. Ålder över 60 år, högt IPI-score och högt uttryck av MYC (40 % och 70 % cutoffs) medförde en negativ prognos. Ursprungscell, BCL2, CD5, CD30 och p53 saknade betydande påverkan. Däremot var uttryck av BCL6 en gynnsam prognostisk faktor i multivariatanalys. Avvikande uttryck av CD5 sågs oftare i primär refraktärt eller återkommande DLBCL än i oselektade DLBCL-kohorter,

25 % mot 7 %. Mellan primär presentation och bekräftad refraktäritet eller återfall förlorades uttrycket av BCL6 ofta. Uttrycket av andra markörer förändrades sällan.



Ioanna Xagoraris (Stockholm) inriktar sin forskning på ” SAM domain and HD domain 1” (SAMHD1)–proteinet, ett deoxynukleosidtrifosfat (dNTP) trifosfohydrolas som initialt har beskrivits begränsa humant immunbristvirus typ 1 (HIV-1) i immuncellerna genom utarmning av intracellulära dNTP-substrat som krävs för HIV-1 replikering. Mutationer av SAMHD1- har upptäckts i en undergrupp av kronisk lymfocytisk leukemi och T-prolymfocytisk leukemi.

Vidare kan SAMHD1 ge resistens mot nukleosidbase-
rade kemoterapier såsom cytarabin vid AML och kan fungera som en tumorsuppressor vid cancer.

I reaktiva lymfkörtlar och tonsiller observerades ett starkt SAMHD1-uttryck i histiocyter och reaktiva små

T-lymfocyter, medan mycket svagare uttryck sågs i en delmängd av germinal-B-celler. Majoriteten av små B-lymfocyter var negativa. SAMHD1 uttrycktes i 60/112 (53,6 %) DLBCL på en variabel nivå med procentandelen SAMHD1-positiva tumörceller varierande från 5 till 100 %. Färgningsintensiteten var generellt svagare än för histiocyter, med undantag av 3/60 DLBCL som uppvisade lika stark intensitet. Hög SAMHD1-expression ($> 10\%$) korrelerade med sämre progression-fri (PFS; $p = 0,008$) och total överlevnad (OS; $p = 0,012$) efter en median uppföljning på 33 månader. Som en kontinuerlig variabel var procenten av SAMHD1 + neoplastiska celler associerade med sämre PFS ($p = 0,011$) och OS ($p = 0,014$; Cox proportional hazard model).

Jan Samuelsson



Instruktionsfilmer
inom **HEMATOLOGI**

– för dig och dina patienter

Även som APP

Ett enda klick för rätt och säker läkemedelsanvändning

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se

www.medicininstruktioner.se
Medicininstruktioner Sverige AB



medicin
instruktioner.se

ICML-15, Lugano

Inför årets Luganokonferens drabbades jag av en dragning till en eremitliknande tillvaro och bokade därmed in mig på en liten B&B bredvid restaurangen "Grotto" uppe på Berget Monte Brè. Det var rofyllt, kuperat och fantastisk utsikt på morgonjoggen. Temperaturen var dessutom några grader svalare än nere i Lugano som nåddes via den spektakulära busslinje No 12. Rekommenderas! Särskilt om man i motsats till mig är bekväm med att läsa busstidtabeller med fotnoter på Italienska.

Vid det föregående Luganobesöket fanns stora förhoppningar om att man äntligen skulle kunna få behandla med något annat än R-CHOP för storcelligt B-cellslymfom. Ett genombrott låg i luften. Men varken Gazyvaro-CHOP (GOYA) eller DA-EPOCH-R hade lyckats visa förbättrad överlevnad. Cell of origin (COO), där ABC typen har sämre prognos än GCB, skulle kanske kunna användas för att styra behandlingen? Små studier antydde att bl.a. behandling inriktad på BCR-signalvägen gav förbättrade resultat för främst ABC-gruppen.

Det blev då en besvikelse gällande Bortezomibtillägg (PYRAMID, REMoDL-B). Nu vet vi att även ibrutinib (PHOENIX), intensivare rituximabbehandling och underhåll (Abstract 043) givit negativa resultat. Hur skulle det bli med lenalidomid så som i R2-CHOP?

I ROBUST-studien (Abstract #005) fas III randomiserades 570 patienter med DLBCL av ABC typ mellan behandling med standard 6 cykler R-CHOP-21 och tillägg av lenalidomid 15mg po d1-14. Som väntat var graden av cytopeni högre med lenalidomidtillägg och färre patienter i den gruppen kunde fullfölja alla 6 cyklerna. Resultaten uppnådde ingen statistisk signifikans vare sig gällande respons eller för det primära effektmåttet progressionsfri överlevnad.

ECOG-ACRIN1412 (Abstract #006) fas II jämförde tillägg av lenalidomid 25mg dag 1-10 till standard R-CHOP-21 i 6 cykler. Här inkluderades patienter oavsett COO men data subgrupperades efter ABC och GCB. Här räknade man med 89 % statistisk "power" för den ensidiga signifikansnivån 0,1 för hela gruppen. Med 280 evaluerbara patienter varav 98 av ABC-typ så fann man en signifikant skillnad i PFS för hela kohorten till fördel för gruppen



med lenalidomid ($p=0.03$). Inom ABC-gruppen uppnåddes ingen signifikans.

Hur skall man tolka det här? Dr M Shipp diskuterade utifrån några olika perspektiv - dels att det finns en heterogenitet inom gruppen ABC. Dels att det finns ytterligare genetiska faktorer, exempelvis olika mutationer på MYD88, som kan ha betydelse för respons och att de skiftande resultaten skulle kunna drivas av "case-mix" i studierna. Att olika sätt att driva diagnostiken sannolikt bidrog till olika ledtider med tid till behandling, median 31 dagar i ROBUST-studien och 21 dagar i ECOG. Det skulle kunna påverka patientmaterialet eftersom de svårast sjuka inte har tid att vänta på behandling vilket kan bidra till patientselektion. Vidare påpekades att doserna av lenalidomid skiljde sig något i de olika studierna.

Tills sist reste sig en statistiker i publiken och lyfte fram den kanske avgörande punkten i sammanhanget – "Är det riktigt att påstå att de signifikanta resultaten antagligen inte hade varit det om man använt ett två-sidigt test?". Svaret var ja.

Ensidiga test kan vara användbara i vissa situationer där resultatet faktiskt bara kan skilja sig åt ett håll, eller där

man bara bryr sig om att utesluta en effekt åt ett håll såsom försämrad kvalitet på en ny och billigare maskindelen i en bil. Fördelen är att man får ökad statistisk power, m.a.o. minskad risk att missa en faktisk skillnad, men samtidigt en ökad risk att dra förhastade slutsatser via s.k. typ-1 fel och att man per definition inte kan urskilja någon eventuellt motsatt effekt. Jag hittade en liten pedagogisk översikt över detta val på internet: <https://statisticsbyjim.com/hypothesis-testing/use-one-tailed-tests/>

Konklusionen blev att heterogeniteten nog är för stor även inom COO. Det tycks inte vara en lämplig faktor att styra behandlingen efter helt enkelt. Innebär det att det är lönlöst att ge våra "små molekyler" till patienter med DLBCL?

Kanske inte! Ramchandren ASH 2018, påvisade 55 % ORR på relapserade patienter med kombinationen rituximab, lenalidomid och ibrutinib. Dr Westin från MD Anderson Cancer Center redovisade nu data från en fas-2-studie "Smart start" där man inledde behandlingen av DLBCL typ non-GCB enligt IHC med 2st 21d cykler rituximab dag 1, ibrutinib 560 mg dagligen och lenalidomid 25mg dag 1-10. Därefter kombinerades detta med 6 cykler standard CHOP-21 eller EPOCH enligt behandlande läkares val. Bland 52 evaluerbara patienter förelåg intressant nog en ORR på 84,6 % och CR 38,5 % redan efter 2 cykler RLI. Vid full behandling förelåg 100 % CR. En patient med relativt begränsad sjukdomsburda vägrade kemoterapi och gick ur studien efter 2 cykler RLI. Hen är fortsatt sjukdomsfri efter ca 20 månaders observation! Man får väl se hur dessa lovande resultat med RLI står sig i framtida bekräftande undersökningar. För stunden får vi dock fortsätta med R-CHOP – det är sedan gammalt!

Angående follikulärt lymfom diskuterades bl.a. MRD-data efter R² vs R-CHOP (RELEVANCE-trial). I studien randomiserades ca 1000 patienter mellan R-Lenalidomid och R-CHOP. De nyligen redovisade resultaten visade nästan identisk klinisk respons och PFS. Studien var designad för att visa en effektskillnad och var alltså "negativ". Här redovisades MRD-data som analyserats vid "LYSA-sites" inom studien. Drygt 200 patienter hade påvisbar t14;18 vid behandlingsstart, vilket alltså motsvarar ca en femtedel av den totala studiepopulationen. Frekvensen av MRD-positivitet efter behandling var signifikant högre för R-kemoarmen 32 % vs 15 % i R²-armen. MRD-negativitet förknippades med en längre PFS, men ingen sådan skillnad har alltså visats mellan armarna i den totala studiepopulationen ännu och så klart ingen påvisad skillnad i OS. Ihop med en del andra data fick detta någon att utbrista att det här

var "the most positive negative trial I have ever been involved in!"

För det är ju positivt att vara negativ, åtminstone i MRD. Den italienska FOLL-12 studien försökte i ett ganska komplicerat PET-respons och MRD-drivet studieschema reda ut om man kan hoppa över R-underhåll till MRD-negativa patienter efter primärbehandling med R-kemo. Det visade sig att det nog ändå var bra, åtminstone för PFS, att få R-underhåll oavsett om man var MRD-negativ eller ej. I det här fallet kunde man alltså inte göra något terapeutiskt val beroende av MRD-resultatet.

R²-regimen figurerade även jämfört med rituximab som singelbehandling både vid relaps (AUGMENT, Magnify) samt i primärbehandling i form av mikromiljödata från den nyligen publicerade SAKK35/10-NLG-studien. Sammantaget ger lenalidomid i tillägg till rituximab bättre responsgrad och längre PFS till priset av framför allt högre andel neutropenier men ännu ingen påvisad vinst i OS. R² framstår mer och mer som ett relevant s.k. kemofritt alternativ till både R-kemo och rituximab ensamt.

EZH2 är en epigenetisk regulator som "låser in" B-cellen i germinalcenterreaktionen och är därmed viktig för onkogenesen vid follikulärt lymfom. EZH2-hämmaren tazemostat är effektiv och vältolererad för svårbehandlade patienter med FL. Relapserade patienter (minst 2 linjer) med muterat EZH2 hade tumörreduktion i 100 % av fallen varav 77 % nåde formell respons. Även patienter utan mutationen hade objektiva svar i drygt 34 % av fallen. Problemet är här att det för en stor lymfomstudiegrupp tagit fyra år att skrapa ihop endast 43 st EZH2-muterade patienter. Och då är det ändå en förhållandevis vanlig mutation. Hur skall man kunna utvärdera liknande riktade interventioner mot mekanistiskt rimliga men relativt mer och mer ovanliga måltavlor?

Bland ett otal andra studier om immunterapier med bispecifika antikroppar, checkpoint-blockader av olika slag, CAR-T-celler och flytande biopsier hittade jag på poster-utställningen en praktiskt intressant liten studie om infusionsreaktioner. I abstract no 285 (https://www.postersessiononline.eu/pr/aula_poster.asp?congreso=869655787&gruppo=si&swAccesoAdmin=1&poster_directo=si&cod_directo=458867371) kan man läsa att det tidigare rapporterats att infusionsreaktioner av daratumumab minskas genom premedicinering med montelukast (PMID:30395359). Nu undersökte man hos 93 patienter effekten på frekvensen infusionsreaktioner och rituximabinfusionstid av tillägg till ordinarie premedicinering (difenhydramin och paracetamol) med leukotrienantagonisten montelukast och ett modernt antihistamin rupatidin. Man studerade den första infusionen

av rituximab. Det visade sig att dessa läkemedel var för sig minskade reaktionerna signifikant och att kombinationen var något effektivare än läkemedlen var för sig. Man såg en ungefärlig halvering av antalet infusionsreaktioner, minskat behov av extra medicinering och infusionstiden gick från ca 5 till ca 4 timmar i genomsnitt. Det framgick inte om man gav steroider till de som inte hade en steroidinnehållande kemoterapi. Man beskrev

inte heller behandlingsresultatet av tumören. I dessa tider där "sängtiden" på mottagningarna är guld värd kanske det kan vara värt att inför antikroppsbehandling pröva montelukast ihop med en modern antihistamin för att optimera patientflödet?

Jag vill tacka SFH för resestipendiet!

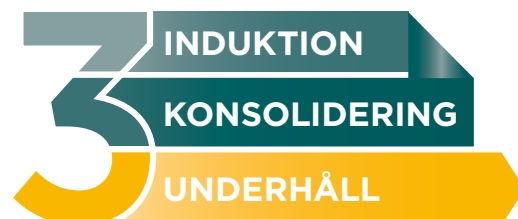
Mikael Olsson, Varberg



RYDAPT® - SIGNIFIKANT BÄTTRE ÖVERLEVNAD FÖR FLT3+ AML¹

BEHANDLA MED RYDAPT®

Den första multikinashämmaren som är godkänd för alla tre behandlingsfaserna av nydiagnostiserad FLT3-mutationspositiv AML hos vuxna²



22%

minskad risk för död jämfört med standardkemoterapi plus placebo¹

HR=0,78 (95% CI, 0,63-0,96) P=0,009

(Rydapt® + standardkemoterapi jämfört med placebo + standardkemoterapi)

32%

minskad risk för återfall jämfört med standardkemoterapi plus placebo¹

HR=0,68 (95% CI, 0,52-0,89) P=0,0023

(Rydapt® + standardkemoterapi jämfört med placebo + standardkemoterapi)

RYDAPT®
midostaurin

Referenser: 1. Stone R, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation Stone R, et al. New Engl J Med. 2017;377:454-464. 2. Rydapt produktresumé 2018-04-26.

Rydapt® (midostaurin). Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiskamedel, proteinkinashämmare, (L01XE39, Rx, F). **Beredningsform och förpackningar:** 25 mg mjuk kapsel i blisterförpackning om 112 kapslar. **Indikationer:** Rydapt är avsett att användas: • I kombination med standard daunorubicin- och cytarabininduktion och högdos cytarabinkonsolideringskemoterapi, och för patienter med komplett remission och Rydapt som enda läkemedel vid efterföljande underhållsbehandling, av vuxna patienter med nydiagnostiserad akut myeloid leukemi (AML), som är FLT3-mutationspositiva. • Som monoterapi för behandling av vuxna patienter med aggressiv systemisk mastocytos (ASM), systemisk mastocytos med associerad hematologisk neoplasma (SM-AHN) eller mastocellsleukemi (MCL). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Samtidig användning av Rydapt och starka CYP3A4-inducerare. **Dosering:** Rydapt ska tas oralt två gånger dagligen i samband med föda med cirka 12 timmars intervall. • Vid AML: Rekommenderad dos av Rydapt är 50 mg oralt två gånger dagligen. Rydapt doseras dag 8-21 under induktions- och konsolideringskemoterapi och därefter för patienter med komplett remission varje dag, som enda läkemedel för underhållsbehandling tills återfall i upp till 12 cykler om 28 dagar vardera. • Vid ASM, SM-AHN och MCL: Rekommenderad startdos av Rydapt är 100 mg oralt två gånger dagligen. Behandlingen ska pågå så länge klinisk nytta kan observeras eller tills oacceptabel toxicitet utvecklas. **Varningar och försiktighet:** Neutropeni och infektioner: Pågående, allvarlig infektion ska vara under kontroll innan behandling med Rydapt som monoterapi inleds. Hjärt dysfunktion: För patienter i riskzonen för hjärtdysfunktion ska Rydapt användas med försiktighet och patienterna ska övervakas noga. Lungtoxicitet: Patienter ska övervakas avseende lungsymtom som kan tyda på interstitiell lungsjukdom eller pneumonit. Kraftigt nedsatt lever- eller njurfunktion. Embryofetal toxicitet och amning: Gravida kvinnor ska informeras om den potentiella risken för fostret. Fertila kvinnor ska uppmanas att göra ett graviditetstest inom 7 dagar innan behandling med Rydapt och använda effektiva preventivmedel under behandlingen med Rydapt och i minst 4 månader efter avslutad behandling. Kvinnor som använder hormonella preventivmedel bör lägga till en barriärpreventivmetod. På grund av risken för allvarliga biverkningar av Rydapt hos spädbarn som ammas ska kvinnan avstå från amning under behandling med Rydapt och i minst 4 månader efter avslutad behandling. **Interaktioner:** Försiktighet krävs vid samtidig förskrivning av midostaurin och läkemedel som är starka CYP3A4-hämmare. För mer information: www.fass.se. Produktresumén uppdaterad 2018-04-26.

▼ 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



ICML-15 i Lugano

Det är något väldigt starkt när forskare, kliniker, immunologer, radiologer, patologer, statistiker, ST-läkare och på många sätt även läkemedelsföretag träffas för att visa vad man har upptäckt, tolka resultat och ge varandra idéer för nya strategier att driva sjukvården vidare inom cancerområdet. Svensk förening för hematologis resestipendium gav mig möjligheten att delta på såväl European School of Oncology (ESO) kurs i lymfom såväl som International Conference on Malignant Lymphoma (ICML-15), som båda ägde rum i Lugano i mitten av juni. Mitt stora intryck är just det gemensamma målet att göra gott och göra bättre.

ESOs lymfomkurs

Under 3 intensiva dagar innan ICML-15 samlades läkare på olika nivåer och från hela världen för en kurs i lymfom i Lugano. Kursen fokuserade på biologi och moderna behandlingsprinciper gällande alla typer av lymfom. Kursen var på många sätt en genomgång av bakgrunden till varför vi gör som vi gör vad gäller framför allt behandlingar och uppföljning av lymfom inkl PET.

Kursens höjdpunkter var enligt min uppfattning diskussionerna kring frågor där det vetenskapliga stödet är relativt lågt eller oklart, samt hur olika man har tolkat data i USA jämfört med Europa. Sådana diskussionspunkter var exempelvis hur och när man ska använda CNS-profylax, ABVD vs BEACOPP vid Hodgkin och hur man ska använda PET-utvärdering.

En annan höjdpunkt var när Dr Martin Fey höll en bitterljuv och överraskande humoristisk specialföreläsning om utvecklingen vad gäller behandlingen av AML med många paralleller till diffust storcelligt B-cellslymfom. Han gjorde en stor poäng av den stora ansträngning som har gjorts för att komma vidare från DA 3+7 med förbättrad behandling genom att lägga till diverse olika läkemedel och hur de en efter en har varit en besvikelse. Med samma tematiska upplägg visade Andrew Davies från Storbritannien den liknande utvecklingen inom DLCL och R-CHOP paradigmet. Han problematiserade

studieformatet att R-CHOP + X, där X i detta fall står för något av de nya preparaten (såsom Lenalidomid, Ibrutinib, Bortezomib, Brentuximab, Tazemetostat). Han föregick också ICML-presentationen av fas-3-studien ROBUST- och fas-2-studien ECOG-ACRIN1412 där Revlimid-tillägg till R-CHOP testats i subgruppsanalys avseende GC/icke-GC DLBCL. Celgene hade redan innan ICML meddelat att ROBUST-studien inte hade nått sitt mål. Den senare studien skulle komma att bli diskuterad mycket under ICML pga sitt positiva utfall, som stod i kontrast till den ovannämnda fas-3-studien och sin något kontroversiella statistiska metod.

ICML-15

3800 deltagare från 90 länder deltog i mötet. Översiktligt tog diskussioner kring cytostatika-fria behandlingsprinciper stor plats, men även CAR-T, biologi utifrån framför allt Cell of Origin-konceptet, molekylära avvikelser samt lymfomcellernas mikromiljö. Värt att kommentera var att det framgick en tydlig besvikelse kring att flertalet studier där man försökt rikta terapier mot germinal-centerderiverade lymfomkloner alternativt icke-GC inte har kunnat visa signifikanta resultat. Cell of Origin-konceptet ser därför i nuläget ut att ha nått vägs ände som behandlingsavgörande faktor.

Annars var en av de mest spännande studierna preliminära data från MD Anderson i ett försök att behandla DLBCL med en kombination av Lenalidomid 25 mg i 10 dagar, Ibrutinib 21 dagar och en dos Rituximab under cykel 1 och 2 (dvs helt utan cytostatika) för att sedan gå över till sedvanlig cytostatikabehandling. 36 % gick i CR och 50 % i PR efter dessa två cellgiftsfria kurer.

KLL

Michael Hallek höll en av sina patenterade föreläsningar med egenkomponerade illustrationer. Hans konklusion var ett behandlingsschema som inbegriper att inte behandla inaktiv sjukdom i låga stadier. Detta var mer relevant att påpeka än vid första anblick eftersom en av hans

doktorander, dr Langerbeins presenterade PFS (men inte OS) data på den tyska CLL12-studien där man ifrågasätter *watch and wait*-strategin och provar om Ibrutinib i första linjen är förenat med positiva resultat. Här har man alltså behandlat asymtomatiska patienter i stadie Binet A och testat för event free survival, progressionsfri överlevnad och time needed to treat, som alla föga förvånande var längre i Ibrutinib-armen. Men även dr Langerbeins menade att det viktigaste så klart blir överlevnadsdata som inte var klart i detta nu (pga för få utfall). Hallek menade att han behandlar äldre/sköra patienter med Ibrutinib eller Klorambucil i kombination med Obinutuzumab. Han rekommenderade Obinutuzumab i första linjen istället för Rituximab vid de flesta varianter av KLL då det har visat att det ger djupare remissioner. Man kan sedan byta till Rituximab i andra linjen.

Nya BTK-inhibitorer

Acalabrutinib presenterades i ASCEND-studien som i mina ögon hade ett något märkligt utformande där man testat preparatet mot antingen Rituximab + Idelalisib eller Rituximab + Bendamustin och jämfört mot båda grupperna samtidigt. Cross-over behandling efter progress på kontrollarmen var tillåtet. PFS var lika fram till 8 månader och sedan kunde fördel ses för Acalabrutinib. Biverkningsmässigt stod huvudvärk ut som vanlig biverkan (kan anekdotiskt lätt behandlas med kaffe) och fortsatt fick 5 % av de behandlade patienterna förmaksflimmer och 26 % blödning. Det kinesiska Zanubrutinib presenterades i en single-arm fas-2-studie där 91 patienter med refraktär/relapserad KLL/SLL behandlats och visade >80 % PFS efter 12 månader och enstaka allvarliga blödningar. Inga uppgifter fanns avseende förmaksflimmer, men enligt presentatören hade man inte hittat det hos någon patient. En större internationell studie är planerad.

Liquid biopsy

En hel del fokus gavs åt utveckling av att karaktärisera och följa lymfom med den nya tekniken *liquid biopsy*, som baseras på att ta blodprov för att leta fritt cirkulerande DNA som i detta fall utgår från cancercellerna. Det finns flera olika tekniker för att göra detta och en stor del av fokuset under konferensen låg på att försöka harmonisera vilka av dessa tekniker som används för att man ska kunna jämföra studier på ett bättre sätt. Materialet kan analyseras med PCR, NGS eller olika typer av sekvenseringstekniker där det som ofta förespråkades vid konferensen var den i USA kommersiellt tillgängliga tekniken CAPP-seq.

Fördelarna med liquid biopsy skulle vara att prover i högre grad avspeglar hela tumören (och inte bara vad en biopsi visar), att metoden är känsligare än CT/PET på

att detektera tidiga recidiv och att man på enklare sätt kan följa klonal utveckling genom att hitta nyttillkomna mutationer och translokationer såsom exempelvis MYC eller BCL2 eller 6. Man kan använda exempelvis plasma (vilket är bättre än serum), urin eller cerebrospinalvätska som provmaterial. Potentiellt sett kan man tänka sig att det kan bli lättare att diagnosticera och karaktärisera svårfångade CNS- eller intravaskulära lymfom. Nackdelarna är komplicerat handhavande, nuvarande kostnad och så klart tillgänglighet. Det är lätt att få uppfattningen att det här är en teknik som kommer att bli en del av klinisk vardag, men att den nu är begränsad till studier. Möjligen fick vi se en glimt av den framtiden då den unge Rushton från Simon Fraser University i Burnaby i Kanada presenterade en studie där liquid biopsy-teknik användes för att identifiera mutationer i 5 utvalda gener med relapserad eller refraktär DLBCL i samband med relaps. Genom att analysera exomen i TP53, HVCN1, IL4R, RB1 och MS4A1 hos dessa patienter kunde man påvisa mutationer som direkt påverkade effektiviteten av den givna behandling (R-CHOP) och som alltså potentiellt skulle kunna användas för att styra behandling.

CAR-T

Under konferensen diskuterades självklart CAR-T-celler som den revolutionerande behandlingen den är. Det var kanske inget direkt revolutionerande som presenterades i form av nya data, men det stod tydligt att behandlingen har etablerat sig i USA i ekonomiskt oberoende kretsar. Flera av de svåra falldiskussioner som hölls under konferensen innefattade patienter som slutligen fick CAR-T behandling. Sattva Neepalu (MD Anderson) talade om biverkningar, i första hand cytokine release syndrome (CRS), neurotoxicitet men även att många patienter behöver transfusioner efter behandlingen. B-cellsaplasi drabbar i princip alla och kan fortgå mer än ett år. Han förordade ett behandlingsschema (Lee et al Biology of Blood and Marrow Transplantation 2018) som inbegriper IL-6 antagonisten Tocilizumab och Dexametason som behandling för CRS, men menade att trots att detta i de flesta fall inträffar under CAR-T-cellsexpansionen hos patienten, så påverkar inte behandlingen effekten eller överlevnaden av de givna CAR-T cellerna.

Flertalet av de inbjudna föreläsarna hade kopplingar till industrin varför jag uppfattade det som svårt att avgöra hur de olika kommersiellt tillgängliga CAR-T preparaten står sig mot varandra. Under nästkommande år förväntas June Therapeutics (Celgene) CAR-T preparat *Lisocabtagene maraleucel* bli godkänt. Utöver det utvecklas CAR-T designen hela tiden och fas-2 studier på tredje generationens CAR-T samt bispecifika CAR-T behandlingar är redan

igång. Man vill exempelvis försöka komma förbi förlust av CD19+ vid exempelvis ALL som upphov till relaps efter CAR-T och då istället behandla med CAR-T riktade mot både CD19 och CD22. Det är för mig svårt att se, och en stor utmaning, hur dessa läkemedel ska kunna testas mot varandra. Det föreligger en entusiasm kring CAR-T behandling som även smittar av sig i diskussioner och presentationer av dessa studier. Exempelvis presenteras inte bortfall av patienter som randomiserats men av någon anledning fallit bort innan själva cellinfusionen med i resultaten vid några av presentationerna som hölls, såsom seden kräver vid traditionella läkemedel.

CD47

En intressant molekyl i många ögon är ytmarkören CD47, eller *Don't eat me signal* som den ofta benämns, som är en checkpoint-molekyl för makrofager. Genom att blockera denna signal hos cancerceller är tanken att teoretiskt kunna göra dem tillgängliga för angrepp från patientens antikroppsmedierade immunförsvar. Resultat från en tidigare fas-1 studie (Advani et al., NEJM 2018) hade visat mycket intressanta resultat avseende en monoklonal antikropp riktad mot CD47 (Hu5F9-G4). Här presenterade dr Ranjana Advani från Stanford tidiga data från en fas-1B/2-studie där man använt denna antikropp i kombination med Rituximab till 100 patienter i avancerade stadier av DLCBL, FL och enstaka MZL. Av 75 utvärderade patienter hade 49 % respons varav 21 % komplett respons. Biverkningar var övergående anemi, huvudvärk och infusionsrelaterade reaktioner. En av kommentarerna var att resultatet var bra men inte alls lika bra som den tidigare studien hade gett intryck av.

Sverige på ICML-15

Den enda svenska forskaren som höll en presentation under ICML-15 var Ingrid Glimelius från Uppsala som talade om kliniska problem vid strålbehandling av äldre. Annars var den med svenska mått mätt den mest intressanta presentationen resultaten av HOVON-studien som visade att underhållsbehandling med Rituximab inte är att rekommendera vid DLCBL.

Sammanfattningsvis

Genomgående visades studier på tidig nivå (fas-1 och 2), många med preliminära data och många där man testar kombinationer av nya läkemedel. Många abstracts som presenterades fokuserade helt eller delvis på att karaktärisera enskilda eller

kluster av mutationer för att dela in lymfomsjukdomarna efter det. Man kan notera att möjligheterna att spetsa till prognostiska score finns, men det finns i nuläget få sätt att ändra behandling utifrån dessa data. Det var tydligt att det finns ett behov av, och en strävan efter, att hitta mer prediktiva score som kan styra val av behandling.

Mitt intryck är att de stora ansträngningarna i läkemedelsindustrin inuläget ligger inom immunologi och epigenetik. Intresset för cellgiftsfria strategier är stort, och i dessa fall presenterar man med stolthet att den valda kombinationen är cellgiftsfri, även om behandlingen är väldigt potent och ofta innebär vanliga och potentiell allvarliga biverkningar. Som motvikt till alla studier av nya dyra läkemedel som också gärna ges i kombination höll myelomspecialisten Vincent Rajkumar från Mayokliniken i Rochester ett anförande om skenande kostnader för cancerläkemedel. Han tog upp läkemedelsindustrins argument för att ta ut höga kostnader för läkemedel och visade på prisutvecklingen för läkemedel i västvärlden med fokus på USA. Under 2017 hade alla cancerläkemedel som godkändes av FDA i USA ett pris på över 100,000 USD per år. Genomsnittet låg på 150,000 USD. Han gjorde också en poäng av att visa att kostnaderna för läkemedel i USA påverkar Europa så till vida att det ger förseningar och begränsar möjligheterna till effektiv prisförhandling (exempelvis på en förhållandevis liten marknad som Sverige).

Det är intressanta tider där vi har CAR-T behandlingen som knackar på dörren och möjligen kan ge bot till patienter som tidigare varit utan rimliga behandlingsalternativ, samtidigt som en uppsjö olika cancerläkemedel är under utveckling. Precisionsstyrd behandling är ett mål och ambitionen, men verkligheten är inte riktigt där ännu.

Jag vill tacka Svensk Förening för Hematologi för ett inspirerande stipendium!

Thomas Silfverberg, Falu lasarett



Vincent Rajkumar får stående ovationer efter sitt föredrag om skenande läkemedelskostnader inom cancervården

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

A phase III, international, multicentre, double-blind, randomised trial comparing Adcetris + best supportive care (BSC) vs placebo + BSC (Adcetris N 165 vs Placebo 164= 329)^{5,6}

In R/R HL Post ASCT Consolidation^{5,6}:

5 years
59%
estimated PFS rate with
Adcetris vs 41% with placebo.
(Adcetris 95% CI 51-66, placebo
95% CI 33-49)

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

75%
ORR

33%
CR

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

In r/r sALCL^{1,4}:

86%
ORR

59%
CR

5 years
60%
estimated OS rate
(95% CI: [47%, 73%])
(median observation time of
71.4 months from first dose
(range 0.8-82.4))

• CTCL

Adcetris är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ CTCL efter minst 1 tidigare systemisk behandling¹

• Konsolidering för Hodgkins Lymfom

Adcetris är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ HL och ökad risk för återfall eller progression efter ASCT^{1,5,6}

Referenser:

1. ADCETRIS [summary of product characteristics], www.fass.se.

2. Chen R et al. Blood 2016; 128(12): 1562-1566.

3. Pro B et al. Poster and abstract no. 3095 presented at ASH, Dec 2014, San Francisco, CA, USA.

4. Pro B et al. Poster and abstract no 4144 presented at ASH Dec 2016, San Diego, CA, USA

5. Moscowitz CH et al. Lancet 2015; 385(9980): 1852-1862

6. Moscowitz CH et al. Blood First Edition Paper, prepublished online September 28, 2018; DOI 10.1182/blood-2018-07-861641

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

Adcetris® är indicerat för vuxna patienter med tidigare obehandlat CD30+ Hodgkins lymfom (HL) i stadium IV i kombination med doxorubicin, vinblastin och dakarbazin (AVD)

Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ HL och ökad risk för återfall eller progression efter autolog stamcellstransplantation (ASCT)

Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt CD30+ Hodgkins lymfom (HL):

1. efter ASCT eller
2. efter minst två tidigare terapier och när ASCT eller kombinerad kemoterapi inte är ett behandlingsalternativ.

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

Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ kutant T-cellslymfom (CTCL) efter minst 1 tidigare systemisk behandling

Varningar och försiktighet: Adcetris® (brentuximab vedotin) ska administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av användning av läkemedel mot cancer. Leverfunktionen ska undersökas innan behandlingen initieras och regelbundet monitoreras hos patienter som får brentuximab vedotin. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. **Kontraindikationer:** Kombinerad användning av bleomycin och brentuximab vedotin orsakar pulmonell toxicitet. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Dosering:** Den rekommenderade dosen är 1,8 mg/kg administrerat som en intravenös infusion under 30 min var 3:e vecka eller 1,2 mg/kg i kombination med kemoterapi (doxorubicin [A], vinblastin [V] och dakarbazin [D] [AVD]) administrerad som intravenös infusion under 30 minuter dag 1 och 15 i varje 28-dagarscykel. **Styrkor och förpackning:** 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Förpackning om 1 injektionsflaska. **TLV subvention med begränsning:** Subventioneras som förbehandling för patienter som ska genomgå en allogen stamcellstransplantation om patienten förväntas behöva högst 6 behandlingscykler, samt vid monoterapi.

För fullständig information om pris, säkerhetsföreskrifter, kontraindikation, biverkningar och dosering se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumé: 6 februari 2019

Avhandlingar

Gabriel Afram (Stockholm) har disputerat på avhandlingen "Clinical aspects of chronic graft-versus-host disease". Kronisk graft-versus-host-sjukdom (cGVHD) är fortfarande en av de mest allvarliga komplikationerna efter allogen transplantation (HSCT), och påverkar både livskvalitet och dödlighet hos långtidsöverlevande. Dess inverkan på sjuklighet och dödlighet varierar beroende på svårighetsgraden och antalet organ som är involverade, vilket möjliggör klassificering i mild, måttlig och svår cGVHD enligt NIH kriterier. Kronisk GVHD är förknippad med en graft-versus-tumor-effekt (GVT) som minskar risken för återfall efter transplantation. Behandling involverar potenta immunsuppressiva (IS) modaliteter med biverkningar inklusive infektioner och eventuellt återfall av den underliggande maligniteten. Syftet med denna avhandling var att öka kunskapen om cGVHD med inriktning på tidig upptäckt, prognostiska faktorer samt utvärdering av extrakorporal fotoferes.

Delarbete I var en retrospektiv studie av 537 vuxna patienter med tonvikt på riskfaktorer för utveckling av cGVHD. Fynden var en signifikant högre förekomst av svår cGVHD hos patienter med syskongivare ($n=187$) jämfört med obesläktade givare (URD, $n=350$), 12,4 jämfört med 2,5 % ($p < 0,001$). En bidragande faktor till detta torde vara användning av ATG vid URD. Återfall (24 mot 30 %) och transplantrelaterad mortalitet (TRM, 17 mot 21 %) var lika i båda grupperna. TRM var dock signifikant högre hos patienter med svår cGVHD. Det viktigaste resultat var att trots att HSCT med syskondonatorer uppvisade högre incidens av cGVHD resulterade de i signifikant bättre 5-årig överlevnad, 66 vs 58 % ($p < 0,05$), och relapsfri överlevnad, 60 vs 50 % ($p=0,025$) jämfört med patienter transplanterade med URD. Som en konsekvens av dessa resultat har man därför minskat intensiteten av IS i URD-gruppen.

Delarbete II syftade till att identifiera riskfaktorer för utvecklingen av cGVHD. Patienter som transplanterades mellan 2000 och 2006 analyserades ($n = 820$). Donatorer var HLA-identiska syskon (57 %), matchade orelaterade givare (30 %) och HLA-A, B eller DR-antigen mismatchade givare (13 %). RIC gavs till 65 % av patienterna. Den totala förekomsten av cGVHD var 46 % för patienter som överlevde mer än 100 dagar efter HSCT ($n = 747$). Äldre ålder (HR 1,15, $p < 0,001$), tidigare akut GVHD (HR 1,30, $p = 0,024$) och RIC (HR 1,36, $p = 0,028$) ökade den totala incidensen av cGVHD. Vidare ökade RIC (HR 4,85, $p < 0,001$), tidigare aGVHD (HR 2,14, $p = 0,001$), och kvinnlig givare till manlig mottagare (HR



1,80, $p = 0,008$) risken för svår cGVHD. ATG hade en skyddande effekt för både total (HR 0,41, $p < 0,001$) och svår cGVHD (HR 0,20, $p < 0,001$). Relapsfri överlevnad försämrades hos patienter med svår cGVHD.

År 2005 fastställde NIH konsensuskriterier för diagnosen cGVHD. Det nya poängsystemet visade sig vara tidskrävande och svårt att hantera under ett vanligt motagningsbesök. I delarbete III var målet att utveckla ett förenklat system med liknande prognostisk inverkan som NIH-score. I multivariatanalys, utöver NIH-score, var trombocytantal, ECOG vid tidpunkten för cGVHD-diagnos, plus tarmengagemang faktorer som signifikant påverkade utfallet. Dessa 3 variabler gav en möjlighet att utveckla ett enkelt poängsystem som identifierar 4 undergrupper av patienter med 84 %, 64 %, 43 % och 0 % överlevnad fem år efter cGVHD-diagnosen (0 poäng: HR = 15,96 (95 % CI: 6,85 -37,17), $p < 0,001$, 1 poäng: HR = 5,47 (95 % CI: 2,6-11,5), $p < 0,001$, 2 poäng: HR = 2,8 (95 % CI: 1,32-5,93), $p = 0,007$).

Den mest väletablerade andrahandsbehandlingen för steroid-refraktär cGVHD hittills är extrakorporal fotoferes (ECP).

Delarbete IV utvärderade ECP behandling hos cGVHD patienter med olika organengagemang för att detektera undergrupper av patienter med det bästa svaret. Tret-

tiotvå patienter som genomgått HSCT och utvecklade måttlig (n = 7) eller svår (n = 27) steroidrefraktär eller steroidberoende cGVHD behandlade med ECP inkluderades i analysen. Resultaten jämfördes med en matchad cGVHD-kontrollpatientgrupp som inte behandlats med ECP. Jämfört med kontrollgruppen och patienter med stabil/progressiv sjukdom (SD/PD) har individer med CR/PR bättre överlevnad och lägre TRM. Vidare hade

patienter med CR/PR signifikant högre nivåer av albumin och TPK efter ECP-behandling jämfört med patienter med SD/PD. Doser av steroider och andra immunsuppressiva medel kunde framgångsrikt sänkas i CR/PR-gruppen jämfört med SD/PD-patienterna. I denna studie var patienter med cGVHD i huden de som hade den högsta frekvensen av CR/PR efter ECP-behandling.

Jennine Grootens (Stockholm) har disputerat på avhandlingen "Mast cell development in health and and systemic mastocytosis". Avhandlingen syftar till att få mer insikter i utvecklingen av friska mastceller och vid systemisk mastocytos (SM). Denna sjukdom kännetecknas av infiltration av maligna mastceller i olika vävnader och förekomsten av D816V-mutationen i KIT-genen.

I delarbete I analyserades perifera blodprover från SM-patienter för närvaro av mastceller. Dessa saknas i blod hos friska individer. I studien påvisades förekomst av cirkulerande mogna mastceller i perifert blod hos patienter med avancerade former av SM.

Delarbete II undersökte humana hematopoietiska progenitorer som generellt anses kräva stamcellsfaktor- (SCF) och KIT-signalering under differentiering för bildande av mastceller. Imatinibbehandling, som hämmar KIT-signalering, minskar kraftigt mastceller in vivo. Frånvaron av SCF, eller imatinibbehandling, förhindrar att progenitorer utvecklas till mastceller in vitro. Dessa observationer betyder emellertid inte att mastcellsprogenitorer kräver SCF- och KIT-signaler under hela differentieringen. I studien visades att cirkulerande mastceller fortfarande förekommande hos patienter som behandlas med imatinib. Dessutom demonstrerades att mastcellsprogenitorer från perifert blod överlever, mognar och prolifererar utan SCF- och KIT-signaler in vitro. I motsats till tidigare rådande konsensus visar resultaten således att SCF- och KIT-signalering inte är nödvändiga för tidig utveckling av mastceller.

Delarbete III syftade till att undersöka fördelningen av D816V-mutationen i enskilda mastceller och hematopoietiska stam- och progenitorceller. Fluorescensaktiverad singelcells-sortering och KIT D816V-mutationsbedömning användes för att analysera mastceller och > 10.000 CD34 + benmärgsprogenitorer i 10 "subsets" av hematopoietiska progenitorer. In vitro-analyser verifierade cellbildande potential. Gruppen fann att 60-99 % av mastcellerna innehöll KIT D816V-mutationen. SM-



patienter och kontrollpersoner uppvisade jämförbara frekvenser av hematopoietiska progenitorer. 816V mutationen kunde detekteras hos SM-patienter från hematopoietiska stamceller till mer mastcellsprimade progenitorer. Dessutom demonstrerades att FcεRI + benmärgsprogenitorer uppvisar mastcellsbildande potential, och för första gången beskrevs avvikande CD45RA-uttryck på SM-mastceller.

I delarbete IV undersöktes den cellbildande potentialen av FcεRI + "common myeloid progenitors" (CMP) i benmärgen. Man kunde identifiera distinkta subpopulationer inom FcεRI + CMPs med användning av antikroppar mot CD203c och integrin β7.

Kulturer visade att CD203c + FcεRI + CMPs differentierar i mastceller och basofiler, medan CD203c- FcεRI + CMPs bildar mastceller, basofiler och erytroida celler.

Granulocytmonocytprogenitorer, som bildar neutrofiler, genererade inte mastceller och basofiler, vilket tydligt separerar utvecklingen av olika granulocyter.

**SIGNIFIKANT LÄNGRE ÖVER-
LEVNAD MED KYPROLIS® karfilzomib
+ DEXAMETASON JÄMFÖRT MED
BORTEZOMIB + DEXAMETASON
I DIREKT JÄMFÖRANDE STUDIE
(ENDEAVOR)¹**

**NT-RÅDET REKOMMENDERAR
REGIONERNA ATT ANVÄNDA
KYPROLIS® I KOMBINATION
MED DEXAMETASON³**

Kyprolis® ▼
(karfilzomib)

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

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

■ **Dubbelt så många patienter uppnådde komplett respons.**

CR 12,5 % (n=58) med Kd vs 6,2 % (n=29) med Vd, (p<0,0005), ≥ VGPR 54,3% (n=252) med Kd vs 28,6% (n=133) med Vd, (p<0,0001)²

■ **Fördubblad progressionsfri överlevnad.** Median PFS, 18,7 mån med Kd vs 9,4 mån med Vd, (p<0,0001)²

■ **Signifikant längre överlevnad.** Median OS, 47,6 mån med Kd vs 40 mån med Vd, (p=0,01)²

■ NT-rådet har gett Kyprolis® i kombination med dexametason en positiv rekommendation³.

■ NT-rådet skriver i sin rekommendation att genom ett trepartsavtal som ger en reducerad läkemedelskostnad blir behandling med Kyprolis® i kombination med dexametason kostnadseffektiv vid doseringen 56 mg/m², maxdos 123 mg³.

■ NT-rådet rekommenderar därför regionerna att använda Kyprolis® i kombination med dexametason³.

Kyprolis® (karfilzomib) R_x, EF, ATC: L01XX45. 10 mg, 30 mg, 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning. Indikation: Kyprolis® i kombination med **antingen** lenalidomid och dexametason eller **enbart** dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling. För fullständig information vid förskrivning samt produktresumé, Amgen april 2019, www.fass.se

Referenser: **1)** Dimopoulos MA, et al. Lancet Oncol 2017; 18:1327-37 **2)** Kyprolis® (karfilzomib) Produktresumé, Amgen april 2019, www.fass.se.

3) [www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Karfilzomib- \(Kyprolis\)-170320.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Karfilzomib- (Kyprolis)-170320.pdf)

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

Nya vetenskapliga artiklar av svenska forskare

Akut leukemi och MDS

Minjun Yang (Lund) har studerat hyperdiploidi, en av de vanligaste genetiska fynden vid akut lymfoblastisk leukemi (ALL). Dess patogenetiska inverkan har hittills varit dåligt förstådd. I artikeln rapporteras en proteogenomisk analys på matchade dataset från genomprofilerings-, RNA-sekvenserings- och masspektrometribaserad analys av > 8 000 gener och proteiner samt Hi-C av primära

patientprover från hyperdiploid och ETV6/RUNX1-positiv pediatrisk ALL. Man visar att CTCF och kohesin, som är huvudregulatorer av kromatinarkitektur, uppvisar lågt uttryck vid hyperdiploid ALL. I linje med detta sågs en generell genomomfattande dysregulering av genuttryck i förhållande till "topologically associating domain" (TAD) gränser i den hyperdiploida gruppen. Vidare

avslöjade Hi-C av ett begränsat antal hyperdiploida barn ALL fall att 2/4 fall visade en tydlig förlust av TAD-gränsstyrka och 3/4 visade minskad insulation vid TAD-gränser, med förmodade leukemogena effekter (Proteogenomics and Hi-C reveal transcriptional dysregulation in high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia, Nat Commun. 2019;10:1519).

Ninib Baryawno (Stockholm) undersöker stroma, en dåligt definierad icke-parenkymkomponent av praktiskt taget varje organ med nyckelroller i organs utveckling, homeostas och reparation. Studier av benmärgsstroma har definierat enskilda populationer i stamcellsnischen som reglerar hematopoietisk regeneration och är kapabla att initiera leukemi. Här användes single-cell RNA-sekvensering (scRNA-seq) för att definiera en cellulär taxonomi

av musbenmärgsstroma och dess störning vid malignitet. Sjutton stromala subsets identifierades som uttryckte distinkta hematopoietiska regulatoriska gener som spänner över nya fibroblastiska och osteoblastiska subpopulationer inklusive tydlig osteoblastdifferentiering. Begynnande AML i modellen hämmade mesenchymal osteogen differentiering och reducerade regulatoriska molekyler som är nödvändiga för normal hematopoies. Dessa data antyder att

vävnadsstroma svarar mot maligna celler genom att missgynna normala parenkymceller. Studien ger en omfattande beskrivning av benmärgens celler och experimentellt stöd för att cancerceller kan interagera med specifika stromaelement för att försämra normal vävnadsfunktion och därigenom möjliggöra framväxande cancer. (A Cellular Taxonomy of the Bone Marrow Stroma in Homeostasis and Leukemia, Cell. 2019;177:1915-1932).

Edda Elvarsdottir (Stockholm) har tacklat problemet att etablerade cellodlingssystem har misslyckats med att exakt rekapitulera nyckelfunktioner för terminal erytroid mognad, vilket hindrat förmågan att in vitro modellera och behandla sjukdomar med nedsatt erytropoes, såsom my-

elodysplastiska syndrom med ring-sideroblaster (MDS-RS). Gruppen på HERM Huddinge har utvecklat en effektiv och robust tredimensionell (3D) ställningskulturmodell som stödjer terminal erytroid differentiering från både mononukleära celler (MNC) eller CD34 + berikade primä-

ra benmärgsceller från friska donatorer och MDS-RS-patienter. Medan CD34 + -celler inte spred sig längre än två veckor i 2D-suspensionskulturer stödjer de 3D-ställningar CD34 + och MNC-erytroid proliferation under fyra veckor, vilket visar den stora vikten av 3D-miljön. CD34 +

-celler odlade i 3D underlättade den högsta utvidgningen och mognaden av erytroida celler, inklusive generering av erytroblastiska öar och enuklerade erythrocyter, medan MNC stöttade flera linjer av hemopoietisk differentiering och cytokinsekre-

tion relevant för MDS-RS. MDS-RS 3D-kulturer stöttade de novo-generering av ringsideroblaster och underhåll av den muterade klonen. 3D-kulturerna modellerar således effektivt en klonal sjukdom kännetecknad av defekt terminal erytroid

differentiering och kan användas för att bedöma terapeutiska substanser (A three-dimensional in vitro model of erythropoiesis recapitulates erythroid failure in myelodysplastic syndromes, Leukemia. 2019 Aug 2, Epub ahead of print).

Genterapi

Henrik Löfvall (Lund) studerar infantil malign osteopetros (IMO), en autosomt recessiv sjukdom som kännetecknas av dysfunktionella osteoklaster. Cirka 50 % av patienterna har mutationer i TCIRG1-genen, som kodar för en subenhet av osteoklastprotonpumpen. Genterapi representerar en potentiell alternativ behandling till allogen stamcellstransplantation för IMO. Oc/oc-musen är en modell av IMO som kännetecknas av en 1500 bp deletion i TCIRG1-genen, svår osteopetros och en livslängd på endast 3 veckor. Här visas att den osteopetrotiska fenotypen i oc/oc-möss kan reverseras genom hematopoietisk stamcellsriktad genterapi med en kliniskt tillämplig leniviral vektor som uttrycker en icke-muterad form av humant TCIRG1 under daggdjurspromotorn

”elongation factor 1 α short” (EFS-hT). oc/oc c-kit + fetala leverceller transducerade med EFS-hT transplanterades till subletalt bestrålade oc/oc-möss genom venös injektion en dag efter födseln. 9/12 möss överlevde långsiktigt (19-25 veckor) med tecken på tandutbrott, okarakteristiska för oc/oc-möss. Splenocyter skördades 19-25 veckor efter transplantation och differentierades till osteoklaster på benskivor för att bedöma resorption och på plast för att bedöma TCIRG1-proteinuttryck. Vektorkorrigerade osteoklaster visade humant TCIRG1-uttryck med Western blot. CTX-I-frisättning relativt den som medieras av oc/oc-härledda osteoklaster ökade 8-239 gånger. Resorptionskärl på benskivor observerades för osteoklasterna härledda från 7/9 överlevande

transplanterade oc/oc-möss. Histopatologi i benen hos överlevande djur uppvisade varierande grader av räddad fenotyp, majoriteten med nästan fullständig korrigerings. Det genomsnittliga vektorkopieantalet per cell i benmärgen var $1,8 \pm 0,5$. Sammantaget uppvisade 75 % av transplanterade möss långsiktig överlevnad och markerad reversering av den osteopetrotiska benfenotypen. Dessa fynd kan representera ett viktigt steg mot den kliniska tillämpningen av genterapi för IMO (Hematopoietic stem cell-targeted neonatal gene therapy with a clinically applicable lentiviral vector corrects osteopetrosis in oc/oc mice, Hum Gene Ther. 2019 Jun 10, Epub ahead of print).

Koagulation

Igor Govorov (Stockholm) intresserar sig för det frekventa problemet med menorrhagi hos kvinnor med von Willebrands sjukdom (VWD). Periodiska fluktuationer av könsteroider under menstruationscykeln orsakar förändringar både i koagulations- och immunsystemen. Syftet med den aktuella studien var att bedöma förändringarna i utvalda inflammatoriska och endoteliala mar-

körer hos kvinnor med VWD under två faser av menstruationscykeln (follikel och luteal), samt att jämföra dessa med motsvarande data från friska kontroller.

Studiegruppen inkluderade 12 VWD patienter med regelbunden menstruationscykel där ingen var ordinerad hormonbehandling. De var inte gravida eller ammande. Kontroll-

gruppen bestod av 102 friska kvinnor, matchade för ålder och BMI. Inom VWD-gruppen var endostatin högre under follikelfasen jämfört med lutealfasen, även om skillnaden inte var signifikant ($p = 0,062$). sICAM-1 och IL-6 var högre hos VWD kvinnor jämfört med kontrollerna. sVCAM-1, cathepsin S och sP-selektin var lägre ($p < 0,003$ för alla fall). Mönstret var konstant under

menstruationscykeln. Högre nivåer av endostatin under tidig follikulär fas kan potentiellt predisponera kvinnor med VWD för utveckling av kraftig menstruationsblödning på grund av antiangiogena egenskaper och förmåga att undertrycka flera

koagulationsfaktorer. Lägre p-selektinnivåer i VWD-gruppen, jämfört med kontroller, kan också bidra till blödningstendensen. Förändringar i andra proteiner, involverade i angiogenes är hypotetiskt relaterade till bildandet av angiodyplasi - en

vanlig komplikation av VWF-brist (Blood inflammatory and endothelial markers in women with von Willebrand disease, PLoS One. 2019 Jan 10;14(1):e0210544)

David Schmidt (Stockholm) har undersökt venös tromboembolism (VTE) som påverkar ungefär 1 per 1000 personer årligen. Även om patienter behandlas alltmer med direkta orala antikoagulantia fortsätter många patienter att antikoaguleras med vitamin K-antagonister (VKA). De viktigaste biverkningarna vid VKA-behandling, blödning och risken för återkommande VTE, är svåra att förutsäga. Globala hemostatiska analyser, såsom trombin-genereringsanalyser, tromboelastografi (TEG) och tromboelastometri (ROTEM) för viskoelastisk helblod, möjliggör en omfattande bedömning av hemostas och kan potenti-

ellt förutsäga sådana biverkningar. I den föreliggande studien jämfördes resultat från trombinproduktion (kalibrerad automatiserad trombogram och innovations ETP-analys) och TEG och ROTEM hos 84 warfarinbehandlade patienter med primär eller återkommande VTE och 87 friska kontroller. VKA-behandling ledde till förlängning av lag time och lägre generell trombinproduktion, vilket korrelerade starkt med INR (Pearson $r = 0,89$ respektive $r = -0,85$). Den reducerade trombinproduktionen hos VKA-behandlade patienter reflekterades noggrant av vävnadsfaktoraktiverad ROTEM (EXTEM) koaguleringsförlängning (jämfört med

CAT-lag time, $r = 0,87$). Klotstyrka eller klotbildningskinetik påverkades endast svagt av trombingenerering. Intrinsic pathway-aktiverad TEG eller ROTEM (INTEM) var inte känsliga för den reducerade trombinproduktionen. Sammanfattningsvis uppvisade patienter som antikoagulerades med VKA en minskad plasmatrombinproduktion som exakt återspeglades av vävnadsfaktoraktiverad ROTEM. ROTEM gav ytterligare information till trombinproduktion, inklusive klotbildningskinetik och styrka (Correlation of thromboelastography and thrombin generation assays in warfarin-treated patients, Thromb Res. 2019;178:34-40).

Lymfom

Ingrid Glimelius (Uppsala) har engagerat sig i studier av seneffekter hos överlevande med tidigare Hodgkinlymfom (HL). Landsomfattande register användes för att bedöma antalet inläggande vård dagar och specialiserade öppenvårdsbesök bland 1048 HL-patienter (<25 år, diagnostiserade 1990-2010) och 5175 land-, köns- och åldersmatchade kontroller. Patienter och kontroller följdes upp till 24 år med en tidsberoende utvärdering av återfallsstatus. I förhållande till kontroller hade återfallsfria överlevande en ökad risk för infektioner, blodsjukdomar, endokrina, cirkulations-

och andningsorganssjukdomar och ospecifika symtom, HR från 1,86 till 3,05. I förhållande till kontroller hade patienter som haft återfall som överlevde statistiskt signifikant ökad risk för sjukdomar som återspeglar praktiskt taget alla undersökta sjukdomskapitel, HR från 1,60 till 18,7. Bland relapsfria överlevande stod 10 % av patienterna för 80 % av alla sjukhusdagar, medan 55 % aldrig lades in på sjukhus under uppföljningen. Bland överlevande efter relaps svarade 10 % av patienterna för 50 % av sjukhusdagarna, och endast 24 % lades aldrig in på sjukhus under uppföljningen. Däremot svarade

10 % av kontrollerna för 90 % av sjukhusdagarna och 75 % var aldrig inlagda på sjukhus. Dessa fynd utmanar intrycket av en jämnt fördelad långsiktig sjuklighet bland alla överlevande HL patienter. Istället betonas behovet av tidig identifiering och uppmärksamhet av patienter som är särskilt mottagliga för sena effekter, såsom överlevande efter relaps (Distribution of hospital care among pediatric and young adult Hodgkin lymphoma survivors - A population-based cohort study from Sweden and Denmark, Cancer Med. 2019 Jul 2, Epub ahead of print).

Karin Ekström Smedby (Stockholm) m.fl. svenskar har medverkat i en nordisk lymfomgruppstudie, där man analyserat en nordisk kohort av 2582 Hodgkinpatienter (HD) som diagnostiserades i åldrarna 18 till 49 år mellan 2000 och 2013. 5 års återfall och 5 års begränsad förlust av livslängd beräknades för alla patienter och för patienter som uppnådde händelsefri överlevnad (EFS) i 12 (EFS12), 24 (EFS24), 36 (EFS36) eller 60 (EFS60) månader. Median uppföljningstid var 9 år. Den 5-åriga överlevnaden var 95 % (95 % CI, 94-96 %). Den 5-åriga risken för återfall

var 13,4 % (95 % CI, 12,1-14,8) totalt, men minskade till 4,2 % (95 % CI, 3,8-4,6), om patienterna nådde EFS24. Risken för återfall för patienter som behandlats med sex till åtta kurser BEACOPP var jämförbar med den hos patienter behandlade med sex till åtta kurser ABVD trots fler negativa riskkriterier bland patienter behandlade med BEACOPP. Både från diagnos och om EFS24 uppnåddes var förlusterna i förväntad livslängd under de följande 5 åren små; från diagnos, 45 dagar (95 % CI, 35-54 dagar) och för patienter som nådde EFS24 13 dagar (95 %

CI, 7-20 dagar). I fasstratifierade analyser av 5 års begränsad förlust i förväntad livslängd hade patienter med stadium I till IIA-sjukdom inte någon anmärkningsvärd ökad risk för dödsfall efter att de nått EFS24, medan risken var mätbar för patienter med stadium IIB till IV (Biccler JL et al. Relapse Risk and Loss of Lifetime After Modern Combined Modality Treatment of Young Patients With Hodgkin Lymphoma: A Nordic Lymphoma Epidemiology Group Study, J Clin Oncol. 2019;37:703-713)

Myelom

Hareth Nahi (Stockholm) har medverkat i en randomiserad studie av 737 patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom som inte var kandidater för autolog stamcellstransplantation. Behandling gavs med daratumumab plus lenalidomid och dexametason (daratumumabgrupp) eller lenalidomid och dexametason enbart (kontrollgrupp). Behandlingen skulle fortsätta tills förekomst av sjukdomsprogression eller oacceptabla biverkningar. Den primära ändpunkten var progressionsfri överlevnad. Vid en median uppföljning av 28,0 månader hade sjukdomsprogression eller död inträffat

hos 240 patienter, 97 av 368 patienter (26,4 % i daratumumab-gruppen och 143 av 369 patienter (38,8 %) i kontrollgruppen). Den uppskattade andelen patienter som levde utan sjukdomsprogression vid 30 månader var 70,6 % (95 % CI, 65,0-75,4) i daratumumab-gruppen och 55,6 % (95 % CI, 49,5-61,3) i kontrollgruppen. HR för sjukdomsprogression eller död var 0,56 (95 % CI, 0,43-0,73; $p < 0,001$). Andelen patienter med komplett respons eller bättre var 47,6 % i daratumumabgruppen och 24,9 % i kontrollgruppen ($p < 0,001$). 24,2 % av patienterna i daratumumabgruppen, jämfört med

7,3 % av patienterna i kontrollgruppen, hade resultat under tröskeln för minimal kvarvarande sjukdom (1 tumörcell per 105 vita celler; $p < 0,001$). De vanligaste biverkningarna av grad 3 eller 4 var neutropeni (50,0 % i daratumumabgruppen mot 35,3 % i kontrollgruppen), anemi (11,8 % vs. 19,7 %), lymfopeni (15,1 % mot 10,7 %) och lunginflammation (13,7 % mot 7,9 %; Facon T et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma, N Engl J Med 2019;380:2104-2115).

Transplantation

Per Ljungman (Stockholm) har varit en av huvudprövarna i en fas 3-studie där letermovir minskade kliniskt signifikanta cytomegalovirusinfektioner (CS-CMV) och mortalitet oavsett orsakar vid vecka 24 jämfört med placebo hos CMV-seropositiva allo-

gena hematopoietiska celltransplantationspatienter (HCT). Denna post-hoc-analys av fas 3-data undersökte effekterna av letermovir på dödlighet ytterligare. Av 495 patienter utan detekterbart CMV-DNA vid randomisering hade 437 data tillgängliga

vid vecka 48 post-HCT vid studieavslut. 101 dödsfall (20,4 %) noterades. Efter letermovirprofylax var HR för dödlighet oavsett orsak 0,58 (95 % CI, 0,35-0,98; $p = 0,04$) vid vecka 24 och 0,74 (95 % CI, 0,49-1,11; $p = 0,14$) vid vecka 48 efter HCT jämfört

med placebogrupper. Incidensen av all mortalitet vid vecka 48 efter HCT i letermovir-gruppen var liknande hos patienter med eller utan CS-CMV (15,8 vs 19,4 %, $p = 0,71$). I placebogrupperna var dödligheten oavsett orsak vid vecka 48 efter HCT högre hos patienter med jämfört med dem

utan CS-CMV (31,0 % mot 18,2 %, $p = 0,02$). HR för all mortalitet hos patienter med CS-CMV var 0,45 (95 % CI, 0,21-1,00; $p = 0,05$) vid vecka 48 för letermovir jämfört med placebo. Lettermovir kan således minska dödlighet genom att förhindra eller fördröja CS-CMV hos

HCT-mottagare (A Mortality Analysis of Lettermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus (CMV) in CMV-Seropositive Recipients of Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation, Clin Infect Dis. 2019 Jun 8, Epub ahead of print).

Per är också försteförfattare till en artikel baserad på expertrekommendationer som har tagits fram vid 2017 års europeiska konferens om infektioner vid leukemi (ECIL 7). Dessa baseras på en genomgång av litteraturen om diagnos och hantering av cytomegalovirus hos patienter efter HSCT och hos patienter som fått andra typer av terapi för hematologiska maligniteter. Rekom-

mendationerna omfattar diagnos, förebyggande strategier som profylax och förebyggande behandling och hantering av cytomegalovirus-sjukdom. Antivirala läkemedel inklusive maribavir och letermovir är i utveckling och prospektiva kliniska prövningar har nyligen genomförts. Behandling av patienter med resistent eller refraktär cytomegalovirusinfektion eller cytomegalovirus-

sjukdom är emellertid en utmaning. (Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia, Lancet Infect Dis. 2019 May 29, Epub ahead of print).

Anna Lubking (Lund) konstaterar att två decennier efter introduktionen av tyrosinkinashämmare (TKI) genomgår fortfarande en stor del patienter med KML i kronisk fas (CP) allogen stamcellstransplantation (allo-HSCT). I detta arbete undersöktes indikationerna för allo-HSCT, kliniskt resultat, hantering av återfall och TKI-behandling efter transplantation med hjälp av det svenska KML-registret. Av 118 CML-patienter transplanterade mellan 2002 och 2017 mottog 56 (47,4 %) allo-HSCT i första CP, varav TKI-resistens var

den vanligaste transplantationsindikationen (62,5 %). För patienter som diagnostiserats med CML i CP under 65 års ålder var den kumulativa sannolikheten för att genomgå allo-HSCT inom 5 år 9,7 %. Övergripande 5 års överlevnad var 96,2 %, 70,1 % och 36,9 % när de transplanterades i första CP, andra eller senare CP, respektive i accelererad fas eller blastkris. Riskfaktorer för återfall var EBMT-score > 2 och minskad intensitet i konditionering. För dödsfall var CP > 2 vid tidpunkten för allo-HSCT signifikant. Icke-återfalls

dödlighet för patienter transplanterade i CP var 11,6 %. Dessa data indikerar att allo-HSCT fortfarande utgör ett rimligt terapeutiskt alternativ för patienter med CML i första CP, särskilt hos patienter resistent mot TKI-behandling, då behandlingen ger hög långsiktig överlevnad och låg dödlighet utan återfall (Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in the TKI era: population-based data from the Swedish CML registry, Bone Marrow Transplant. 2019 Apr 8, Epub ahead of print).

Christer Nilsson (Stockholm) har använt svenska AML-registret som omfattar 3337 intensivt behandlade vuxna patienter under en 17-årsperiod för att studera HCT: s roll vid sekundär AML (s-AML), inklusive

AML med en tidigare hematologisk sjukdom (AHD-AML) och terapirelaterad AML (t-AML), och jämfört med de novo AML. HCT utfördes hos 576 (22 %) patienter med de novo AML, 74 (17 %) med AHD-AML och

57 (20 %) med t-AML. Efter fem år fanns inga överlevande bland patienter med tidigare myeloproliferativa neoplasmer om de ej behandlats med HCT, och motsvarande överlevnad utan HCT för patienter

med tidigare MDS och t-AML var 2 respektive 4 %. HCT jämfördes med kemoterapikonsolidering vid s-AML med tre modeller. I en 200 dagars landmark analys var HCT gynnsam jämfört med konventionell konsolidering ($p = 0,04$, log-rank). Multivariabel Cox-regression med HCT som en tidsberoende variabel visade en HR av 0,73 (95 % CI 0,64-0,83) för

HCT och favoriserade HCT i alla undergrupper. Slutligen visade en propensity score matching analysis att 5-års överlevnad och återfallsfri överlevnad för s-AML-patienter i CR1 var 48 respektive 43 % för patienter som behandlades med HCT kontra 20 och 21 % för patienter som fick kemoterapikonsolidering ($p = 0,01$ och $0,02$; log-rank). Dessa data

tyder på att HCT erbjuder det enda realistiska behandlingsalternativet för patienter med s-AML (Secondary acute myeloid leukemia and the role of allogeneic stem cell transplantation in a population-based setting, Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Jun 6, Epub ahead of print).

Krista Vaht (Göteborg) har evaluerat allogen stamcellstransplantation (SCT) som primär behandling för aplastisk anemi (AA). En rikstäckande kohortstudie av alla AA-patienter i Sverige diagnostiserade 2000-2011 har tidigare publicerats och nu presenteras resultatdata för SCT-patienter. Totalt 68 patienter genomgick SCT och 63 % av dem hade genomgått misslyckad immunosuppressiv behandling (IST). Med en median

uppföljning av 109 månader (intervall 35-192) var 5 års överlevnad för alla patienter 86,8 % medan graft-versus-host-sjukdomsfri och återfalls/avstötningfri överlevnad (GRFS) vid 5 år var 69,1 %. Det fanns ingen överlevnadseffekt avseende givartyp eller stamceller. Patienter i åldrarna ≥ 40 år hade en högre transplantationsrelaterad dödlighet (29,4 % mot 7,8 %, $p = 0,023$), som medförde en lägre 5-års OS: 70,6 % mot 92,2 %

($p = 0,022$) och en trend med lägre GRFS (52,9 % vs 74,5 %, $p = 0,069$; High graft-versus-host disease-free, relapse/rejection-free survival and similar outcome of related and unrelated allogeneic stem cell transplantation for aplastic anemia - a nationwide Swedish cohort study, Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Jun 4, Epub ahead of print).

European Hematology Exam

Den 3:e European Hematology Exam ägde rum i Amsterdam under EHA. Syftet är att certifiera utmärkt kunskap enligt kriterierna och ämnena i European Hematology Curriculum. Medan rätten till praktisera fortfarande kommer att beviljas av nationella myndigheter, kommer det europeiska hematologiprovet att betraktas som en extra kvalitetsstämpel för hematologer. Den är ett viktigt steg i harmoniseringen av hematologiutbildningen i Europa och kommer att stödja yrkesmobilitet.

Examen består av 100 flervalsfrågor (MCQ) på engelska, som täcker alla 8 avsnitten i det europeiska hematologiska curriculum och tar 2,5 timmar.

Styrelsen vill gratulera Jenny Klintman som var en av deltagarna i årets examination.



Act early with **Darzalex[®]** (daratumumab)

Now approved:¹

- *in combination with bortezomib, melphalan and prednisone for the treatment of adult patients with newly diagnosed multiple myeloma who are ineligible for autologous stem cell transplant.¹
- as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, whose prior therapy included a proteasome inhibitor and an immunomodulatory agent and who have demonstrated disease progression on the last therapy.¹
- in combination with lenalidomide and dexamethasone, or bortezomib and dexamethasone, for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy.¹

NEW indication
approved*

▽ 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.

DARZALEX[®] (daratumumab), anti-CD38 monoklonal antikropp, koncentrat till injektionsvätska, lösning, L01XC24, receptbelagt.
Beredningsform och styrka: Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 100 mg daratumumab (20 mg daratumumab per ml). Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 400 mg daratumumab (20 mg daratumumab per ml). **Indikationer:** DARZALEX[®] som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med reciderande och refraktärt multipelt myelom, samt i kombination med lenalidomid och dexametason, eller bortezomib och dexametason, för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått minst en tidigare behandling. Vidare är DARZALEX[®] i kombination med bortezomib, melfalan och prednison godkänt för behandling av vuxna patienter med

nydiagnostiserat multipelt myelom och som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation.

Varningar och försiktighet: Darzalex kan ge infusionrelaterade reaktioner (IRR), i sällsynta fall anafylaxi. För att minska risken för IRR ska premedicinering med kortikosteroid, antipyretikum samt antihistamin ges cirka 1 timme före varje infusion av DARZALEX[®]. DARZALEX[®] binder till CD38 som förekommer i låga nivåer på erythrocyter vilket kan leda till ett positivt indirekt antiglobulintest (indirekt Coombs test). DARZALEX[®]-medierat positivt antiglobulintest kan kvarstå i upp till 6 månader efter den sista infusionen. Bestämningar av en patients AB0- och Rh-blodgrupp påverkas inte. Pris: DARZALEX[®] ingår ej i läkemedelsförmånen, dock rekommenderat av NT rådet i monoterapi. Datum för senaste godkända produktresumé: 12/2018. För pris och fullständig produktresumé kontakta Janssen-Cilag AB, Kolonnvägen 45, 170 67 Solna, Sverige. www.janssen.com/sweden eller se www.fass.se.

Reference: 1. SPC Darzalex 12/2018

Hematologiskt Kalendarium

Datum	Möte/Kongress	Plats
20-23/9	iwCLL	Edinburg
3-4/10	Fortbildningsdagarna	Varberg
7-10/12	ASH	Orlando

2020

22-25/3	EBMT	Madrid
29/5-2/6	ASCO	Chicago
11-14/6	EHA	Frankfurt

Studiegruppsmöten

18/9	Svenska lymfomgruppen	RCC Stockholm
19/9	Svenska BMT-gruppen	Arlanda
26/9	Svenska myelomgruppen	Stockholm
24/10	Svenska och Nordiska KML gruppen	Arlanda
15-16/11	Nordiska MDS gruppen	Arlanda

2020

23-24/1	Svenska AML gruppen preliminärt
---------	---------------------------------

SK-kurser

30/9-2/10	Benign hematologi	Varberg
-----------	-------------------	---------

2020 (kursorter ej klara och vecka prel.)

Plasmacellssjukdomar v. 4

MDS v. 17

Cytostatika v. 40

2021 (prel. kurs och vecka)

Myeloisk patologi v. 4

AML v. 17

Högmaligna lymfom v. 40

2022 (prel. kurs och vecka)

Palliation v. 4

Benign hematologi v. 17

Transplantation v. 40

2023 (prel. kurs och vecka)

Cytostatika v. 4

KML/ALL v. 17

MPN v. 40

2024 (prel. kurs och vecka)

Lymfatisk patologi v. 4

KLL/lågmaligna lymfom v. 17

Benign hematologi v. 40

Ett mer utförligt kalendarium med mindre möten finns på <http://www.sfhem.se/kalender>

Nya medlemmar

Vi har glädjen att hälsa följande personer välkomna i Svensk Förening för Hematologi.

Ordinarie: Artemisia Balta, Kungsbacka sjukhus, Athra Maria, Bethersen SÖS, Sandra Schuessler, Falu Lasarett, Carolin Lindholm, KS, Angeliki Vourtsi, NUS.

Associerade: Monica Holst, forskningssjuksköterska Falu Lasarett, Helen Luoma, forskningssjuksköterska

Falu Lasarett, Ahmed Burhan, BMA, North Middlesex university Biomedicinsk analytiker, Silvia Zuniga, molekylär biolog Södertälje 24sju kemi lab.

Ansökan om medlemskap och adressändringar görs enklast via SFHs hemsida www.sfhem.se

Mer tid.

Tillägg med Gazyvaro® (obinutuzumab) förlänger överlevnaden hos rituximab-refraktära patienter med follikulärt lymfom jämfört med enbart bendamustin.¹

MINSKAR
RISKEN FÖR
DÖD MED
42%^{1*}

**REKOMMENDERAS I
DET NATIONELLA
VÅRDPROGRAMMET²**

GAZYVARO®
obinutuzumab

*HR=0,58, 95 % KI, 0,39-0,86; p=0,0061, Median OS bendamustin 53,9 månader. Gazyvaro + bendamustin ej nådd.

Referenser: 1. Cheson BD, et al. J Clin Oncol 2018;36:2259–66. 2. Nationellt vårdprogram follikulärt lymfom, Regionala cancercentrum i samverkan 2019-03-12.

GAZYVARO® (obinutuzumab) 1000 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning. Monoklonal antikropp L01XC02 (Rx,EF). Senaste produktresumé uppdaterad 2019-04-02. **Indikationer:** KLL: GAZYVARO i kombination med klorambucil är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och med komorbiditeter där fulldos fludarabinbaserad behandling inte är lämplig. **Follikulärt lymfom:** GAZYVARO i kombination med kemoterapi, följt av underhållsbehandling med GAZYVARO hos patienter som svarat på behandling, är indicerat för behandling av tidigare obehandlade patienter med avancerat follikulärt lymfom. Dessutom är GAZYVARO i kombination med bendamustin följt av underhållsbehandling med GAZYVARO indicerat för behandling av patienter med follikulära lymfom (FL) som inte svarat eller som har progredierat under eller upp till 6 månader efter behandling med rituximab eller rituximabinnehållande behandling. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som ingår i lösningen. **Förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 1000 mg (25 mg/ml). För priser och fullständig information se www.fass.se. Roche AB, Tel 08-726 1200.