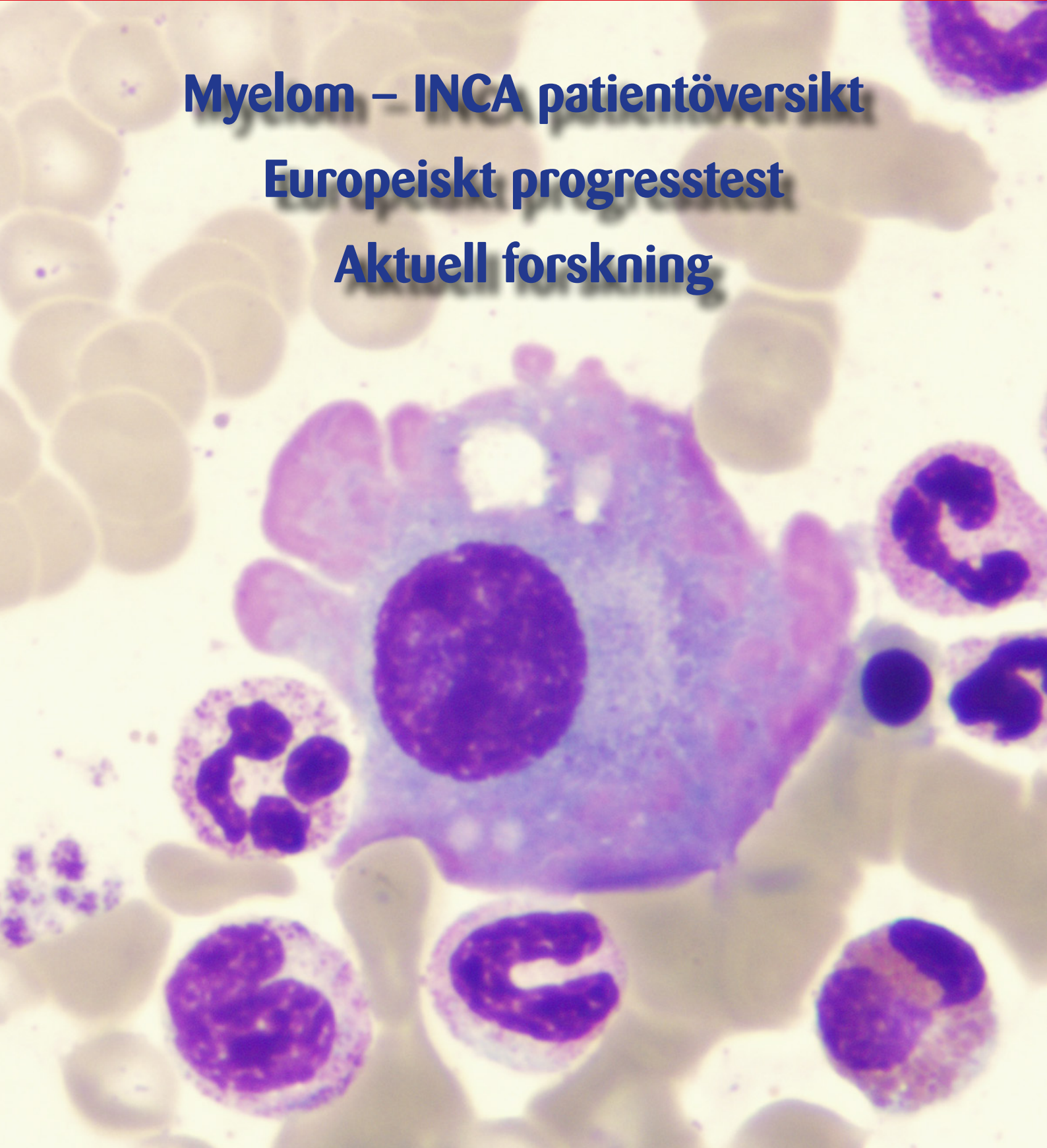


OHE

En tidning från Svensk förening för hematologi nr 2 2020 årgång 32



Myelom – INCA patientöversikt **Europeiskt progresstest** **Aktuell forskning**

YESCARTA

CAR T THERAPY

- At two years follow up median overall survival was not reached (12.8, NE)^{1,2*}
 - 74% overall response rate (CI 95%, 65, 82)^{1,2*}
 - Complete response was achieved in 54% of patients^{1,2*}
 - 98% recovered from CRS and most from neurological adverse events^{1*}

YESCARTA is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL), after two or more lines of systemic therapy.¹

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

Yescarta[®] Axicabtagenciloleucel), 0,4–2 x 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion. Rx. EF. ATC-kod: ännu inte tilldelad. **Indikationer:** Behandling av vuxna patienter med reciderat eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), efter två eller fler linjer av systemisk terapi. YESCARTA-behandling bör initieras och övervakas av hälso- och sjukvårdspersonal som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och är utbildad i administrering och hantering av patienter som behandlas med YESCARTA. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller hjälpämne. Kontraindikationer mot den lymfocytreducerande kemoterapien måste beaktas. **Varningar och försiktighet:** Infusionen ska skjutas upp om en patient har något av följande tillstånd: Kvarstående allvarliga biverkningar (särskilt lungreaktioner, hjärtreaktioner eller hypotoni) inklusive från föregående kemoterapi, aktiv okontrollerad infektion, aktiv transplanterat-mot-värd-sjukdom (graft-versus-host disease, GVHD). Cytokinfrysättningssyndrom: Nästan alla patienter upplevde någon form av CRS. Svår CRS, inklusive livshotande och fatala reaktioner, observerades mycket ofta med YESCARTA, med en debuttid på 1 till 12 dagar efter infusionen. Säkerställ att minst 4 doser av tocilizumab finns tillgängliga för varje pa-

tient före infusion av YESCARTA. Övervaka patienter dagligen avseende tecken och symtom på CRS under minst 10 dagar efter infusion vid den kvalificerade kliniken. Rekommendera patienterna att stanna kvar i närheten av en kvalificerad klinik under minst 4 veckor efter infusionen och att söka omedelbar läkarvård om tecken eller symtom på CRS uppträder vid någon tidpunkt. CRS har varit känt för att förknippas med slutorgandysfunktion (t.ex. lever, njurar, hjärta och lungor). Dessutom kan förvärring av underliggande organpatologier förekomma vid CRS. YESCARTA fortsätter att expandera och är persistent efter administrering av tocilizumab och kortikosteroider. Tumörnekrosfaktor (TNF)-antagonister rekommenderas inte för behandling av YESCARTA-associerat cytokinfrysättningssyndrom. Neurologiska biverkningar: Svåra neurologiska biverkningar, som kan vara livshotande eller fatala, har observerats mycket ofta hos patienter som behandlats med YESCARTA. Patienter med anamnes på CNS-störningar, såsom krampor eller cerebrovaskulär ischemi, kan löpa ökad risk. Dödsfall och allvarliga fall av cerebralt ödem har rapporterats hos patienter som behandlats med YESCARTA. Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symtom på neurologiska biverkningar. Behandlingsalgoritmer har utvecklats för att lindra CRS och de neurologiska biverkningarna som patienter som står på YESCARTA upplever. Infektioner och febril neutropeni: Allvarliga infektioner har

observerats mycket ofta med YESCARTA. Profylaktisk antibiotika bör administreras enligt rådande riktlinjer. Febril neutropeni har observerats hos patienter efter YESCARTA-infusion och kan förekomma samtidigt med CRS. I händelse av febril neutropeni, utvärdera för infektion och behandla med bredspektrumantibiotika, vätskor och annan stödjande vård så som är medicinskt indikerat. HBV-reaktivering, långvariga cytopenier, tumörlyssyndrom och hypogammaglobulinemi kan förekomma hos patienter som behandlas med YESCARTA. Patienter ska övervakas under resten av livet avseende sekundära maligniteter. **Innehavare av marknadsföringstillståndet:** Kite Pharma EU B.V., Nederländerna. **För information:** Kontakta Gilead Sciences Sweden AB, 08 505 718 00. Vid förskrivning och för aktuell information om förpackningar se www.fass.se. Minimiinformation: 01/2020 Baserad på produktresumé: 01/2020.

REFERENCES

1. YESCARTA Summary of Product Characteristics, January 2020.
2. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):31–42.

* In the mITT population (N=101).

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

Annonser: Maria Samuelsson maria@profilera.se

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

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

Maria Liljeholm (ordförande elect)
Norrlands universitetssjukhus Umeå
E-post: maria.liljeholm(a)regionvasterbotten.se

Johan Theander (sekreterare elect)
Skånes universitetssjukhus Lund
E-post: johan.theander(a)skane.se

Cecilia Karlström (övrig ledamot, ST-läkarrepresentant)
Karolinska Universitetssjukhuset
E-post: cecilia.karlstrom(a)sll.se

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

Faktureringsadress:
Svensk Förening för Hematologi
c/o skattmästare Kajsa Jönzén
Fjällstigen 1B
82442 Hudiksvall
SFHs organisationsnummer är 8020124742

Innehåll

Ledare	5
Ordförandeord	7
Rapport från diagnosmötet	8
Tillfälliga rekommendationer gällande handläggning av AML och KLL med anledning av Covid-19	10
Myelomrapport - INCA Patientöversikt	13
Premiär för EHAs progesstest	20
ST	22
Forskning med stöd av Cathrine Everts forskningsstiftelse	24
Avhandlingar	28
Aktuella artiklar	34
Kalendarium	45



Revlimid® (lenalidomid) i kombination med rituximab (R²) är en kemo-fri behandling som signifikant förbättrar progressionsfri överlevnad (PFS) med >2 år hos patienter med recidiverande/refraktärt indolent follikulärt lymfom (FL) jämfört med behandling med enbart rituximab.¹

NY INDIKATION

REVLIMID + R² RITUXIMAB = R²

Patienter med FL uppvisade efter 12 cyklers behandling med R² ett medianvärde för PFS på 39,4 månader jämfört med 13,8 månader för patienter som enbart fick rituximab.^{1*}

- Kombinationen av lenalidomid och rituximab (R²) ökar antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) och direkt tumörapoptos i FL celler²
- R² ger högre andel responser (80,3% vs 55,4%) jämfört med enbart rituximab och den totala överlevnaden efter 2 år** är 94,8% vs 85,8%^{1,2}
- Den totala biverkningsfrekvensen var likartad för yngre och äldre patienter som behandlades med R² och jämfört med enbart rituximab var incidens av neutropeni grad 3 eller 4 högre^{1,2}
- Fast behandlingstid om 12 cykler¹

Indikation: Revlimid® i kombination med rituximab (CD20-antikropp) är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare behandlat follikulärt lymfom (grad 1-3a).²

Förkortningar: FL, recidiverande/refraktärt follikulärt lymfom; R², Revlimid® i kombination med rituximab.

Referenser: 1. Leonard J, et al. J Clin Oncol. 2019; 37: 1188-1199; 2. Revlimid® (lenalidomid) produktresumé 2019-12-18
www.fass.se

R²
REVLIMID/
RITUXIMAB

*Medianvärde för uppföljningstid: 28,3 månader (HR: 0,40, p-värde: <0,0001).

**Studien var inte designad för att upptäcka skillnader i total överlevnad.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Revlimid® (lenalidomid), Rx, F, hårda kapslar, 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg

ATC kod: L04AX04. Farmakoterapeutisk grupp: Övriga immunsuppressiva läkemedel. 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-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. **Follikulärt lymfom:** Revlimid i kombination med rituximab (CD20 antikropp) är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare behandlat follikulärt lymfom (grad 1-3a).

Kontraindikationer: Graviditet. 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 måste motsvarande produktresumé konsulteras 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. Hjärtinfarkt har rapporterats hos patienter som fått lenalidomid i kombination med dexametason. Patienter med kända riskfaktorer, inklusive tidigare trombos, ska övervakas noga, och åtgärder ska vidtas för att försöka minimera alla påverkbara riskfaktorer. 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. Neutropeni och trombocytopeni tillhör de viktigaste dosbegränsande toxiciteterna i samband med lenalidomidbehandling. 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. Allvarliga 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. Nya primära maligniteter (SPM) vid follikulärt lymfom: Icke-melanom hudcancer är en identifierad risk som omfattar skivepitelcancer i huden samt basalcarcinom. Patienterna ska övervakas avseende utveckling av SPM. Såväl den potentiella nyttan med lenalidomid och risken för SPM ska beaktas när behandling med lenalidomid övervägs. Leversvikt, inklusive dödlig, har rapporterats hos patienter som behandlats med lenalidomid i kombinationsbehandling. Lenalidomid utsöndras av njurarna och det är därför viktigt att utföra dosjustering på patienter med nedsatt njurfunktion. Sköldkörtelfunktionen 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 hos patienter som behandlats med lenalidomid som monoterapi återfinns pneumoni, neutropen infektion, neutropeni, febril neutropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni och lymfopeni. För samtliga biverkningar, inklusive biverkningar vid kombinationsbehandling, se produktresumé. **Förpackningar:** Blisterförpackning innehållande 21 kapslar. För fullständig information om dosering, varningar och försiktighet, biverkningar och pris, se www.fass.se. Produktresumén uppdaterad: 2019-12-18. Celgene AB, Box 1014, 164 21 Kista, Tel: 08-703 16 00, www.celgene.se

Celgene | Bristol Myers Squibb Company

Ledare



Så här i Covid-19 tider kan vi väl alla behöva lite goda nyheter. Cecilie Hveding Blimark rapporterar att på mindre än 10 år har överlevnaden vid myelom i Sverige ökat betydligt. Sammanfattningsvis har vi idag en observerad medianöverlevnad för patienter ≤ 65 år vid diagnos på nära 9 år och för patienter > 65 år på drygt 3 år. I rapporten konstateras

att det är värt att understryka att överlevnaden hos myelompatienter ser mycket olika ut, t.ex är den relativa 5-årsöverlevnaden för patienter 70–79 år nära 50 %, medan för 80–89-åringar är den endast 22 %. Möjligheter att få ut klinikens egna data har blivit lättare. Med hjälp av rapporten "KollpåLäget" kan man följa sjukhusets rapporterade patienter och jämföra deras resultat med Regionen och Riket. Det är slutligen mycket glädjande att myelom är en av de 7 cancersjukdomar som ingår i utvecklingen av INCA patientöversikt (IPÖ), ett beslutsstöd för läkaren och patient/närstående i patientmötet som är tänkt att ge en snabb översikt över patientens alla behandlingar och behandlingssvar. En rad hematologikliniker har redan anmält intresse att testa IPÖ-myelom på sin klinik under 2020 och det finns fortfarande möjlighet att delta i det större pilotinförandet under 2020/2.

Gunnar Birgegård berättar att i mars-april genomfördes det första Progresstestet i EHAs regi. Samma test kommer att erbjudas under en månad i höst, och en ny version kommer varje år, tillgängligt under en månad vår och höst. Progresstestet är en vidareutveckling av den svenska motsvarigheten och har tillkommit på svenskt initiativ och med svenskt deltagande i utvecklingen. Det är mycket glädjande att det nu etableras på europeisk nivå, dessutom med spridning till övriga världen.

Familjen Everts stiftelse delar varje år ut ett stipendium till en forskare som arbetar för att förbättra diagnostik, behandling och livskvalitet hos unga som lider av allvarlig cancer. Stipendiet delades första gången ut 2012 till Organisationen Ung Cancer. Stipendiet har därefter tillfallit Sara Natt och Dag, Christian Kjellander, Stefan Deneberg, Parmida Ranji, Anna Eriksson, Daniel Salamon och Liza Löf. Liza och Daniel beskriver sina forskningsprojekt i detta nummer.

En lång rad vetenskapliga artiklar och avhandlingar av hög kvalitet har publicerats senaste tiden. Läggs särskilt märke till Carl Sandéns studie av klonal heterogenitet och evolution som har stora konsekvenser för AML sjukdomens progression och återfall.

När du får detta nummer i din hand har ASCO mötet avhandlats virtuellt och EHA står på tur. Det kommer att bli mycket intressant att se hur detta kommer att fungera, och vilka resultat utvärderingarna kommer att ge. En hel del möten som SFH:s stipendiater planerat att resa till har ju antingen ställts in eller flyttats till en ibland olämplig tidpunkt. Så istället för en reserapport från leukemimöte bidrar Janaki Brolin med en dikt om ALL.

Med detta önskar jag och SFH dig en skön sommar

Jan Samuelsson, redaktör

jan.samuelsson@regionostergotland.se

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

Ett behandlings- alternativ för tidigare obehandlade patienter med AML undantaget APL^{1,2}

Ref. 1: Mylotarg Produktresumé Oktober 2019. 2: Castaigne S et al. Lancet 2012; 379(9825): 1508-1516.

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 promyelocyt-leukemi (APL). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Levertoxicitet, inklusive livshotande och ibland dödlig leversvikt och venoklusiv 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: 2019-10.**

▼ 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.

Breakthroughs that
change patients' lives



Pfizer Innovations AB
Vetenskapsvägen 10, 191 90 Sollentuna, Sweden
Tel 08-550 520 00 www.pfizer.se www.pfizerpro.se

Några ord från ordförande



Vi lever oftast våra liv i den lilla världen men ibland så gör sig den stora världen påmind. Den som man läser om i tidningen och hör om på nyheterna. Och ibland går det fort. När jag satt och skrev raderna till förra numret av OHE var COVID-19 fortfarande perifert och man tänkte nog att det kanske inte kommer till oss. Så

annat fyllde tankarna. En månad senare var nästan hela Europa drabbat, människor dör och hela länder stänger ned. Sverige inför förhållningsregler och sjukvårdssamhället rustar för en storm. Som sedan har kommit, åtminstone i intensivvården i delar av landet. Men kanske (när detta skrivs) så ser vi en stabilisering och skönjer en begynnande nedgång. Och hoppas att det blir en sommar. Ändå.

Den vanliga sjukvården har på många områden tvingats att ta en paus. Men vi i hematologin kan inte ta paus, våra patienter behöver oss, kanske ännu mer. Justeringar har gjorts i vårdprogram både när det gäller diagnostik och val av behandling för att undvika både potentiell smitta och risk för komplikationer. Återbesöken sker digitalt och annan provtagning minimeras. Vi tror och hoppas att detta är klokt men vi behöver förstås kontinuerligt följa upp – om det blir ett utdraget pandemiförlopp kan vi behöva göra ytterligare omvärderingar. Vi har också nåtts av oroväckande information om en tydlig minskning av antalet hjärtinfarkter och minskande remissinflöde med frågeställningen misstänkt cancer. Sjuka som av rädsla för att bli smittade inte söker vård i tid. Detta behöver vi nog undersöka redan nu: har vi en incidensminskning av hematologiska maligniteter? Om så, hur kan vi nå ut? Samtidigt kanske vi ska vara ännu tydligare med våra patienter att ta kontakt med oss angående eventuella sjukdomssymtom genom att se till att de kan känna sig trygga med att besöka oss när det behövs.

Det blir inga fortbildningsdagar i år. I alla fall inte i det format som vi vant oss vid och som vi nu har haft i en, sedan 1985, obruten rad. Sorgligt men nödvändigt. Men vi har nog alla sagt under den pågående pandemin att den trots allt har fört med sig att vi börjat använda oss av det digitala för att mötas. Både kollegor emellan men också med våra patienter. Och jag hoppas att vi kommer att ses på den digitala fortbildningsdagen i höst! Och vi kan ändå glädja oss över att vi kan fortsätta att längta till Lund – vi skjuter bara lite i kalendern och de håller våra dagar nästa höst istället. Och Visby tar hand om oss året efter.

Apropå digitala möten. När ni läser detta så ska EHA i dagarna ha sitt första stora virtuella möte. Programmet är spännande men ännu mer spännande är hur det kommer att tas emot. Kan det här vara det nya sättet att hålla stora möten på? Du kan verkligen välja vad du vill se och sedan chatta med föreläsarna efteråt. Inga köer. Aldrig fullsatt. Och spola tillbaka och se igen om du inte riktigt förstod. Och så slipper vi flygplatser och ni slipper åka tåg med mig.

Till slut. Även om jag inte riktigt kan rekommendera att kemiskt sova sig igenom denna pandemi så är sommarens boktips "Ett år av vila och avkoppling" av Otessa Moshfegh både tanke-väckande och rolig. Och när ni ändå är i farten, passa på att läsa hennes första bok "Eileen" – också en pärla.

P-O Andersson
Ordförande

"Vis tecum esto!"
Obi-Wan Kenobi

Rapport från diagnosgruppsmötet för SFH

Den 11 mars träffades representanter från diagnosgrupperna och Blodcancerregistret tillsammans med delar av SFHs styrelse på Svenska Läkaresällskapet i Stockholm. Med tanke på uppseglande corona-epidemi och regionala reseförbud deltog flera via Skype vilket fungerade utmärkt! P-O rapporterade om styrelsens arbete under året, där olika projekt för fortbildning har prioriterats, inte minst webbutbildning som länkats via föreningens hemsida. Olika insatser har genomförts i syfte att förbättra studieinklusion, där ex samarbetet med Blodcancerföreningen varit framgångsrikt – det är tydligt att många patienter själva värdesätter att vara med i en studie, även om det innebär extra resväg etc. Försök har gjorts att lyfta fram "Cancerstudier i Sverige" via RCC som en obligatorisk plattform där aktuella behandlingsstudier i Sverige skall registreras, men ännu så länge är det upp till studieansvarig läkare att lägga upp information där.

Diagnosgrupperna rapporterade om läget. De allra flesta har nu kommit ut med RCC-vårdprogram, vilket är mycket glädjande! Vårdprogrammen kräver dock stora arbetsinsatser, och formatet upplevs av många som omfångsrikt. Vidare finns indikationer att regioner inte alltid accepterar att använda nya läkemedel enligt vårdprogrammet. SFH ämnar diskutera med Svensk Onkologisk Förening kring deras uppfattning i dessa frågor, för att sedan kommunicera med RCC.

Cecilie Hveding presenterade en mycket imponerande beta-version av Nationella Patientöversikten för myelom. Systemet är integrerat med INCA, men utgör ett separat register. Varje behandlingslinje registreras och behandlingssvar och patientrapporterade data förs in. Ett modernt gränssnitt visualiserar detta på ett utomordentligt sätt, som är tänkt att vara till värde både för den enskilde doktorn men även för att kunna visa för patienterna. Dessutom blir det en guldgruva för forskning! En brukargrupp har utsetts av SFH som kommer vara med och testa denna version under året. Eventuellt kommer ytterligare två hematologiska maligniteter kunna innefattas av projektet redan under 2020-21, förutsatt att de kan använda myelomregistrets grundstruktur.

Ellisabeth Norén från Biobank Sverige presenterade inspirerande tankar på hur en nationell pan-hematologisk biobank skulle kunna upprättas i Sverige. Denna fråga har varit återkommande under ett antal år och det finns en rad utmaningar. SFH arbetar vidare med detta och kommer inventera vilken typ av material som bör sparas för respektive diagnos, det bästa vore om det kunde standardiseras i möjligaste mån. I ett andra steg krävs en innovativ projektgrupp med representation från samtliga diagnosgrupper som önskar ingå i projektet. Detta är något vi återkommer med under året.

PO Andersson (ordf) och Martin Jädersten (sekr)

Årets EHA-specialistexamination i hematologi uppskjuten.

Eftersom årets EHA-möte i Frankfurt blivit inställt, blir också examinationen, som kräver fysisk närvaro i gemensam lokal, uppskjuten tills vidare. För länder (exv

Schweiz) som gjort EHAs examination till en del av sin nationella specialistexamen, kommer separata lösningar att utarbetas.

2 LINJEN



VENCLYXTO® (venetoklax)
+ RITUXIMAB

"DESIGNED TO STOP"

VENCLYXTO® + rituximab

Tidsbestämd kemofri behandling i 24 månader i 2a linjen vid KLL

VENCLYXTO i kombination med rituximab är den första tidsbestämda kemofria behandlingen till vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling.



VENCLYXTO® (venetoklax)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Övriga antineoplastiska medel, L01XX52, Rx. Beredningsform och styrka: Filmdragerade tabletter i styrkorna 10, 50 och 100 mg. Indikationer: VENCLYXTO i kombination med obinutuzumab är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL). VENCLYXTO i kombination med rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling. VENCLYXTO som monoterapi är indicerat för behandling av KLL: hos vuxna patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller hos vuxna patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter 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 dositeringsfasen på 5 veckor. VENCLYXTO har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har rapporterats hos vissa patienter, vilket ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att köra bil eller använda maskiner. Datum för senaste översyn av SPC 8 april 2020. För fullständig information och pris, se www.fass.se. Ingår i läkemedelsförmånen (F) med begränsning. VENCLYXTO subventioneras i kombination med rituximab för behandling av vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling. VENCLYXTO subventioneras också som monoterapi 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. Det är ännu inte beslutat om VENCLYXTO i kombination med obinutuzumab avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad KLL ska ingå i läkemedelsförmånen.

abbvie

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

 **VENCLYXTO®**
venetoklax tabletter

Tillfälliga rekommendationer gällande handläggning av AML med anledning av Covid-19

Svenska AML-gruppen rekommenderar att de nationella riktlinjerna för AML överlag bör följas trots epidemin med Covid-19. Det finns dock anledning att noggrant tänka över val av behandling och även att optimera understödjande åtgärder.

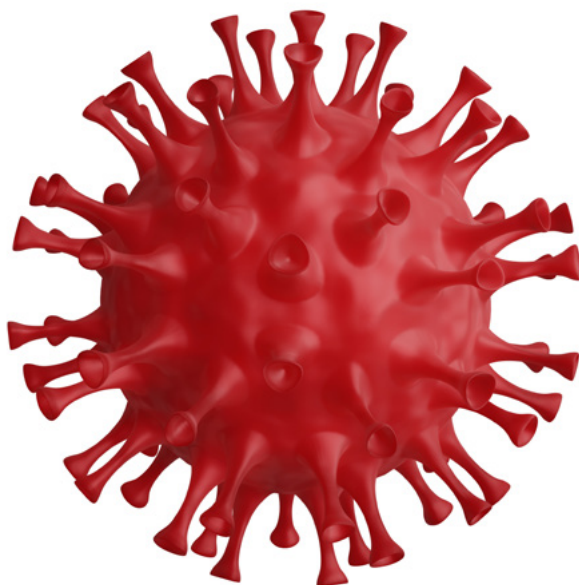
- Allmänt
 - o Minimera antalet besök i sjukvården, överväg telefonbesök när så är möjligt
 - o Överväg hembehandling med cytostatika i de fall det är möjligt
 - o Cancerpatienter med god prognos/kurativt syftande behandling (förväntad överlevnad >1 år) är högprioriterade även i Socialstyrelsens nationella principer för prioritering inom intensivvård under extraordinära förhållanden (mars 2020). Man bör dock ha i åtanke att cancersjukdom innebär en samsjuklighet som i extraordinära lägen kan komma att påverka prioriteringen vad gäller intensivvård.
- Leukemibehandling
 - o Överväg mindre intensiv konsolidering hos äldre/sköra patienter, i synnerhet vid intermediär- eller högrisk sjukdom, genom att ge färre/mildare cytostatikakurer alt. konsolidera med azacytidin (AZA).
 - o Överväg noggrant risk/nytta av varje nytt induktionsförsök vid refraktär sjukdom eller återfall.
 - o Försök ta kandidater för allogen stamcellstransplantation snabbt till transplantation, med så få konsolideringar som möjligt
 - o Tänk över dosreduktion/utglesning av AZA-kurer i de fall sådana ges som underhållsbehandling, i synnerhet om tendens till långvariga neutropenier
- COVID-19-diagnostik
 - o Vi rekommenderar att man, oavsett symtomatologi, testar för COVID-19 inför induktionsbehandling, samt inför konsolidering med intensiv kemoterapi
 - o I de fall patienten är COVID-19-positiv får riskerna med planerad leukemibehandling vägas mot riskerna att avstå från/skjuta på sådan. Kunskapsläget är f.n. oklart och det finns många faktorer att väga in både gällande leukemisjukdomen (induktionsbehandling eller konsolidering, proliferationsgrad, MRD, möjlighet till alternativ mindre intensiv behandling) och COVID-19-infektionen (asymtomatisk bärare eller symptomgivande infektion). Vi rekommenderar därför att varje sådant fall bedöms individuellt och gärna i samråd med regional expertis.
- Understödjande behandling
 - o Överväg tranexamsyra vid transfusionskrävande trombocytopeni för att reducera transfusionsbehovet, då brist på blodkomponenter kommer att uppstå
 - o Se över transfusionsgränser
 - o Ge antibiotikaproylax mer frikostigt under neutropenifasen även vid mildare kurer såsom vid hypometylerande behandling
 - o I utvalda fall med långvarig neutropeni kan G-CSF övervägas, med det är då viktigt att beakta data som antyder att ARDS kan uppstå eller förvärras i samband med snabb neutrofilåterhämtning efter en neutropenifas

Tveka inte att kontakta regional AML-expertis för diskussion!

För Svenska AML-gruppen
Martin Höglund, ordförande

Tillfälliga rekommendationer gällande handläggning av KLL med anledning av Covid-19

- Avstå alla rutinbesök samt avstå provtagningar som sker enligt rutinschema hos icke-behandlingskrävande eller patienter under behandling med stabil sjukdom.
 - Gör om alla planerade läkarbesök till telefonkontakt där det är möjligt. Glesa ut provtagningar.
 - Extra liberal med G-CSF om patienterna blir neutropena under olika behandlingar.
 - Har man redan startat immunkemoterapi, följ behandlingsrespons med labprover utan DT och utan benmärg. Respons enligt IWCLL 2008.
 1. Lymfocyter $<4 \times 10^9/L$
 2. Neutrofiler $\geq 1.5 \times 10^9/L$
 3. TPK $\geq 100 \times 10^9/L$
 4. Hb ≥ 11.0 g/dL
 5. Ingen signifikant lymfadenopati
 6. Ingen hepatosplenomegali
 7. Avsaknad av B-symtom eller sjukdomsrelaterade symtom
- Har man uppnått bra respons enl. ovan kan man avsluta beh. och stanna vid 3-4 beh.
- Om Behandlingsindikation föreligger - avstå från FISH, Benmärg samt IGHV-analys.
 - Endast BM på patienter där det leder till direkt påverkan på behandlingsbeslut görs.
- Om möjligt undvika behandlingar som kräver många mottagningsbesök och riskerar aggraverad immundefekt på kort sikt (d.v.s. kemoimmunoterapi). Detta innebär förskjutning mot per oral behandling både hos äldre och yngre pat. med främst BTK hämmare "Ibrutinib".
 - o Mest erfarenhet av Ibrutinib
 - o Ges utan Rituximab
 - o Mindre risk för neutropeni
 - o Ingen "ramp up" med extra besök och o provtagningar
 - o Oftast ingen sjukhusinläggning krävs vid högrisksjukdom
 - För yngre IGHV muterade rekommenderar vi BTK hämmare "ibrutinib" där man kan värdera behandlingen i ett senare skede om det behövs.
 - Vi ser inte att vi ska göra några annorlunda prioriteringar i övrigt beroende på ålder.
 - HLR/IVA/respirator beslut – viktigt att patienter med KLL-sjukdom inte automatiskt väljs bort från IVA/respiratorvård under Corona pandemin. Viktigt att individuell bedömning görs vid prioritering.
- Tveka inte att kontakta regional KLL-expertis för diskussion!



BOSULIF® (bosutinib) för behandling av KML oavsett linje¹



Ref: 1. Bosulif Produktresumé Februari 2020.

Bosulif® (bosutinib), L01XE14, filmdragerad tablett, 100 mg, 400 mg, 500 mg Rx, F. **Indikationer:** Bosulif är indicerat för behandling av vuxna patienter med: Nydiagnostiserad Philadelphia-kromosompositiv kronisk myeloisk leukemi (Ph+KML) i kronisk fas. Ph+KML i kronisk fas, accelererad fas eller blastfas, som tidigare behandlats med en eller flera tyrosinkinashämmare (TKI) och för vilka imatinib, nilotinib och dasatinib inte är lämpliga behandlingsalternativ. **Kontraindikationer:** Nedsatt leverfunktion, Överkänslighet mot bosutinib eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Förhöjda serumtransaminaser, diarré och kräkningar, benmärgssuppression och vätskeretention kan förekomma. QTc-förlängning samt försämring av njurfunktionen har observerats. Samtidig användning med starka och måttliga CYP3A-hämmare bör undvikas. För ingående beskrivningar se www.fass.se. **Dosering:** Rekommenderad dosering för Bosulif vid behandling av patienter i kronisk fas, accelererad fas eller blastfas är 500 mg en gång dagligen. Vid behandling av patienter med nydiagnostiserad KML är dosen 400 mg en gång dagligen. 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: 2020-02.**

▼ 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.



Bosulif®
bosutinib tabletter

Myelomregistret; pilot för Inca patientöversikt bland blodcancerregistren

Nyheter i myelomregistret

I september 2019 publicerades Myelomrapport nr 6 där vi fokuserade på att mäta följsamhet till riktlinjerna och framhöll nationell harmonisering av behandlingsmetoder. Vi beskrev överlevnad i myelom; fr.a vid symptomatiskt myelom där vi har data på respons och behandling i första linjen på patienter med diagnosdata från 2008 - 2018 och 1-års-uppföljningsdata på patienter till och med 2008 - 2017¹.

Vi presenterade också olika sätt där man själv kan ta ut data från registret. Samtliga kvalitetsindikatorer ligger nu som Online-rapporter under inloggning i INCA. Utanför inloggning kan man via hemsidan se deskriptiva data från registret (Interaktiv årsrapport).

"KollpåLäget" kan ge värdefull och snabb input till huvudman och inrapportörer om egna resultat i jämförelse med regionen och riket, och man kan snabbt se följsamhet till riktlinjer och eventuella ändringar i ledtider, flöde och rapporteringstakt.

Vi rapporterar nu ledtider online, där målet för myelom är 20 dagar från remiss till behandlingsstart. Rikets data för myelompatienter ligger nu exakt på målet.

Som i tidigare rapporter har vi hög täckningsgrad mot Cancerregistret (98 % vid diagnos och 1-års-uppföljningar på 94 %). Särskilt har en förbättring skett i tiden till inrapportering senaste året. Den höga täckningsgraden mot Cancerregistret talar för att registret fortsatt har hög acceptans bland hematologienheterna i landet och hög anslutningsgrad. Fortsatt kan man se att Myelomregistret omfattar fler äldre patienter än i internationella register, vilket tyder på bra täckning även i denna populationen, illustrerat genom att 24 % av patienterna i Myelomregistret är 80 år eller äldre.

Vi har tidigare visat signifikanta skillnader i överlevnad beroende på ISS-stadium (International Staging System) vid diagnos². Sämst gick det för patienter

med ISS 3 eller ingen stadieindelning alls. Målnivån för stadieindelning är nu 100 % och andel som har rapporterat stadium har stigit till över 80 % för patienter med diagnos 2016 - 2017. I perioden 2008 - 2018 hade 61 % rapporterat genomförd FISH/cytogenetisk analys vid diagnos, dock hela 70 % i gruppen upp till 80 år, och regionala variationer håller på att jämnas ut sig. Svenska Myelomgruppen har nu infört stadieindelning enligt R-ISS (Revised-ISS), vilket inkorporerar LD och FISH i stadieindelningen. Det medför att målnivån för FISH-analys måste öka till nära 100 %, åtminstone för patienter med remissionssyftande behandling. Se bild 1 och 2.

Vi ser en signifikant ökning av andelen Very Good Partial Remission (VGPR) eller bättre på 1:a linjens behandling upp till 80 år. För patienter < 65 år med diagnos 2017 är andelen med VGPR och bättre hela 85 % vilket är jämförbart med många studier. I enlighet med Nationellt Vårdprogram ser man en ständig större andel av "nya läkemedel" i behandlingen i 1:a linjen i alla åldrar upp till 80 år.

Möjligheter till att ta ut egna data har ökat och blivit lättare

Via Myelomregistrets hemsida (rcc.se/kvalitetsregister/myelom) som finns innanför inloggning (fås av närmaste RCC), når man alla kvalitetsindikatorer med målnivåer samt väntetider, och från 2019 ligger även täckningsgrader online. Med hjälp av rapporten "KollpåLäget" kan man följa sjukhusets rapporterade patienter och jämföra deras resultat med Regionen och Riket. Man kan också få en översikt över kvalitetsindikatorers måluppfyllelse de senaste åren (se blå staplar till höger). Se bild 3.

Myelomregistrets interaktiva årsrapport, för alla

Från 2018 kan man gå in på den interaktiva årsrapporten på länken nedan. Data uppdateras två gånger per år. Den interaktiva årsrapporten möjliggör

en publik "online"-tillgång av anonymiserade, sammanställda, utvalda myelomregisterdata. Till dessa data hör antal anmälda fall i olika tidsperioder och regioner, hur de har diagnostiserats och fördelningen av olika deldiagnoser per region. Den interaktiva årsrapporten som kan nås via följande länk: statistik.incanet.se/myelom eller via cancercentrum.se. Den finns också på SFHs hemsida under Myelomregistret.

Myelomregistrets data används för att motivera riktade regionala satsningar och motverka ojämlik vård

I nationellt vårdprogram för myelom har man rekommenderat att utvalda patienter 66 - 70 år skall genomgå högdosbehandling med stamcellsstöd (ASCT) i frånvaro av komorbiditet, men för åldersgruppen 66 - 70 är ingen målnivå satt i nuläget. I Årsrapport nr 5 2017³ såg man stor variation mellan regioner i given ASCT till denna grupp. I 2019 års rapport har man kunnat se att t.ex region Väst som hos patienter diagnostiserade 2008–2015 gav ASCT till < 10 % av patienter 60–70 år har ökat andelen hos 2016 - 2017 års patienter till nära rikets 40 %, ett resultat av en riktad satsning med regionalt *ordnat införande* motiverad med data från Myelomregistret.

Man kan också med hjälp av Myelomregistrets data följa regionala skillnader i införandet av nya läkemedelsrekommendationer, t.ex. underhållsbehandling med lenalidomide efter ASCT, som rekommenderas i de senaste vårdprogrammen. I VGR har man haft ett ordnat införande med central pott som syftar till att man får en mer jämlik och snabb introduktion av nya metoder. Just nu verkar denna strategi ha fungerat, då i region Väst har 62 % av patienter som genomgått ASCT fått konsolidering/underhållsbehandling mot 43 % i hela Sverige av patienter med diagnos under perioden 2017–18.

Sammanfattningsvis ser man en god följsamhet till riktlinjer i 1:a linjens behandling. Andelen patienter som behandlas i kliniska studier i 1:a linjens behandling är dock långt under det stipulerade målet på 10 %, och insatser för att nå detta bör öka.

Myelompatienters förbättrade överlevnad

På mindre än 10 år har överlevnaden ökat betydligt. Sammanfattningsvis har vi idag en observerad medianöverlevnad för patienter ≤ 65 år vid diagnos på nära 9 år och för patienter > 65 år på drygt 3 år. Det är dock värt att understryka att överlevnaden hos myelompatienter ser mycket olika ut, t ex är den relativa 5-årsöverlevnaden för patienter 70–79 år nära 50 %, medan för 80–89-åringar är

den endast 22 %. För patienter ≤ 65 år har den relativa 3-årsöverlevnaden ökat från 79 till 85 % för patienter som diagnostiserats under perioden 2012 - 2016, jämfört med perioden 2008 - 2011. I den "medelgamla" gruppen 66 - 80 år, som utgör runt 30 % av patienterna, har motsvarande 3-årsöverlevnad ökat från 62 till 71 %. Se bild 4.

Faktorer som kan tolkas ha störst betydelse för överlevnad är i våra data låg ålder och ISS-grad vid diagnos, diagnos i senare del av tidsperioden, och en god respons på 1:a linjens behandling. Vi har inte kunnat belägga en signifikant skillnad i överlevnad mellan könen. En vidare analys av överlevnaden omtalas i en vetenskaplig artikel från Myelomregistret från 2018⁴. Se bild 5.

Myelomregistret Patientöversikt -IPÖ

INCA patientöversikt (IPÖ) är ett beslutsstöd för läkaren och patient/närstående i patientmötet och är tänkt att ge en snabb översikt över patientens alla behandlingar och behandlingssvar. Myelompatienternas behandlingsarsenal har ökat och behandlingen har med åren blivit mer komplicerad och kostsam. Det finns ett stort behov av mer detaljerade behandlingsdata som ger översikt över om läkemedlen fungerar som utlovat i studier. Samtidigt finns ett behov av att kunna använda registret i vardagen i mötet med patienten i likhet med register som Diabetes och Reuma. Se bild 6.

Vi har därför som första delregister i Blodcancerregistret tillsammans med 7 andra cancerdiagnoser gått med i arbetet med projektet IPÖ, där utvecklingskostnaden är finansierad av ett samarbete mellan RCC i samverkan, Sjöbergsstiftelsen och SWELIFE, där man nu utarbetar en online grafisk översikt av laboratorie -och behandlingsdata, som behandlare och patient kan ha som utgångspunkt i patientmötet i beslutet om nya behandlingar. Se bild 7.

Automatisk import av laboratoriedata, PROM och PREM, och andra variabler kan bidra till att IPÖ blir en del av konversationen mellan läkare och patient. En pilot för myelom utarbetades under 2019 och testas skarpt 2020 tillsammans med en brukargrupp från SFH. Möjlighet att lägga in start och stopp på cytostatika-kurer, toxicitetsdata, respons och ECOG-status kommer att finnas, och rapporter för aggregering av data finns redan i systemet vid sjösättning av IPÖ. Diagnoserna Prostata, Lungcancer, Njurcancer och Bröstcancer har kommit längre i detta arbetet och målet är att skapa generiska system inom hela cancervården. Redan nu finns möjlighet

att skriva ut översikten, vilket använts och uppskattas av patienter, inte minst inom prostatabehandling. Det finns även en teknisk koppling till 1177, där patienten kommer att ha tillgång till sin översikt samt även kunna fylla i PROM-enkäter.

Vad kan man vinna genom att använda sig av IPÖ?

- Höjer kvalitén genom ökad översikt över behandlingen för läkare och patient
- Samlar bilden av myelomvården
- Nya preparat – nya biverkningar – ökade kostnader = Krav på uppföljning!
- Rätt patient får rätt behandling vid rätt tidpunkt
- Ökar patientens delaktighet och förståelse för sin diagnos
- Möjlighet att ta ut rapporter – exempel: underlag för budget då nya läkemedel ska införas, möjlighet att identifiera patienter för studier, uppföljning av klinikens verksamhet
- Avrop av läkemedel
- Nationell forskningsresurs som främjar myelomforskning

En vanlig och förståelig motförställning är risken för dubbelregistrering. Vi arbetar därför mot INERA för att möjliggöra överföring av data från de system som idag är tillgängliga för detta, en pilot med laboratoriedata kommer förhoppningsvis att kunna genomföras under 2020. Arbetet pågår även för att möjliggöra direktöverföring av läkemedelsregistrering från Cytodos/Cytobase, en pilot har inletts i Skåne. Dialog förs även med GMS Hematologi för arbete med direktöverföring av behandlingar och genetikdata. En dialog förs också med utvecklare i de olika nya journalsystemen som nu införs i regionerna för att skapa likvärdiga variabler, sökord och rapporter, och SNOMED-kodning planeras för att journaltext med sökord som t.ex. responsgrad kan bli överförbart mellan de olika systemen. Allt som registreras i IPÖ kan direkt överföras till Kvalitetsregistret, vilket också innebär förstärkta möjligheter för registret som forskningsresurs.

Vem skall registrera i IPÖ?

IPÖ är en frivillig grafisk visualisering av behandlingsdata och skall utgöra ett beslutsstöd fr.a för läkaren inför val av cancerbehandling. De onkologer och kirurgiska specialiteter som redan använder IPÖ beräknar att det tar några minuter att fylla i planen tillsammans med patienten i vårdmötet. PROM-enkäter kan laddas in via 1177 i förväg och

man kan så få ett patientmöte med fokus på patientens aktuella problem. Kontakt-sjuksköterskan kan lägga in kontakter, ECOG och annat man kommer överens om.

En tidsstudie görs på Prostata-IPÖ 2020 och kommer presenteras under året. En rapport av testning av Myelom-IPÖ på större och mindre kliniker kommer publiceras under hösten 2020. Vi planerar ett breddinförande under vintern 2020/2021 med klinikbesök och upplärning för alla som är intresserade via vår IPÖ-koordinator.

Målet är att patient och kliniker kan uppleva att IPÖ lyfter kvaliteten på vårdmötet och samtidigt sparar tid genom att ge en snabb översikt över vilka behandlingar patienten har fått och vilka som har fungerat. En rad hematologikliniker har redan anmält intresse att testa IPÖ-myelom på sin klinik under 2020 och det finns fortfarande möjlighet att delta i det större pilotinförandet under 2020/2. Intresse kan anmälas till ansvarig för IPÖ myelom: cecilie.blimark@vgregion.se eller vår IPÖ-koordinator patrik.göransson@skane.se.

Cecilie Hveding Blimark,
Sahlgrenska universitetssjukhuset
Registerhållare Myelomregistret,
IPÖ myelom arbetsgruppen

Referenser:

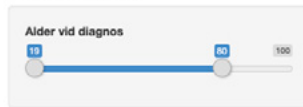
1. https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blood-lymfom-myelom/myelom/myelomrapport6_final.pdf
2. <https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blood-lymfom-myelom/myelom/arsrapport-myelom-2015.pdf>
3. <https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blood-lymfom-myelom/myelom/arsrapport-myelom-2017.pdf>
4. Blimark CH, Turesson I, Genell A, et al. Outcome and survival of myeloma patients diagnosed 2008-2015. Real-world data on 4904 patients from the Swedish Myeloma Registry. *Haematologica*. 2018;103(3):506–513. doi:10.3324/haematol.2017.178103

Svenska myelomregistret

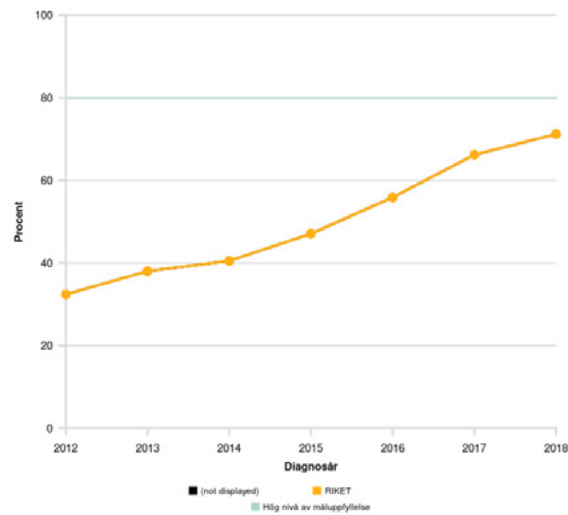
[Start](#)
[Diagnosfördelning](#)
[Könsfördelning](#)
[Åldersfördelning](#)
[ISS-Stadiefördelning](#)
[Andel plasmaceller](#)
[Typ av skelettförändring](#)
[ISS-Stadieindelning genomförd](#)
[FISH utfört](#)
[Biobanksprov skickat](#)

FISH utfört

Alder vid diagnos: 19-80.



[Jämförelse](#)
[Tabell](#)
[Trend](#)
[Beskrivning](#)



Svenska myelomregistret

[Start](#)
[Diagnosfördelning](#)
[Könsfördelning](#)
[Åldersfördelning](#)
[ISS-Stadiefördelning](#)
[Andel plasmaceller](#)
[Typ av skelettförändring](#)
[ISS-Stadieindelning genomförd](#)
[FISH utfört](#)
[Biobanksprov skickat](#)

ISS-Stadieindelning genomförd

Alder vid diagnos: 19-80.



[Jämförelse](#)
[Tabell](#)
[Trend](#)
[Beskrivning](#)

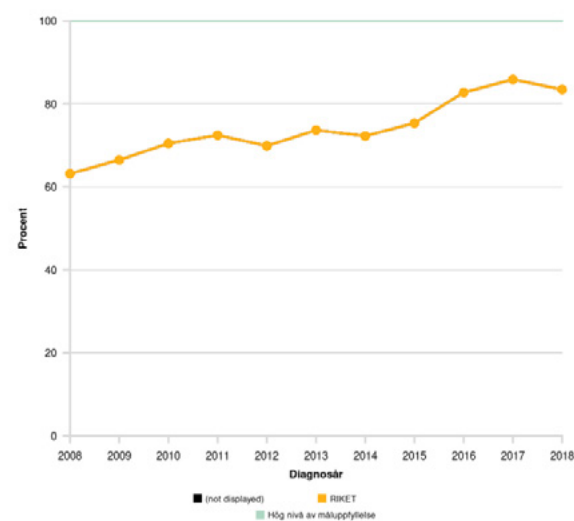


Bild 1 och 2 från interaktiv årsrapport uttagen 2020-04-27.

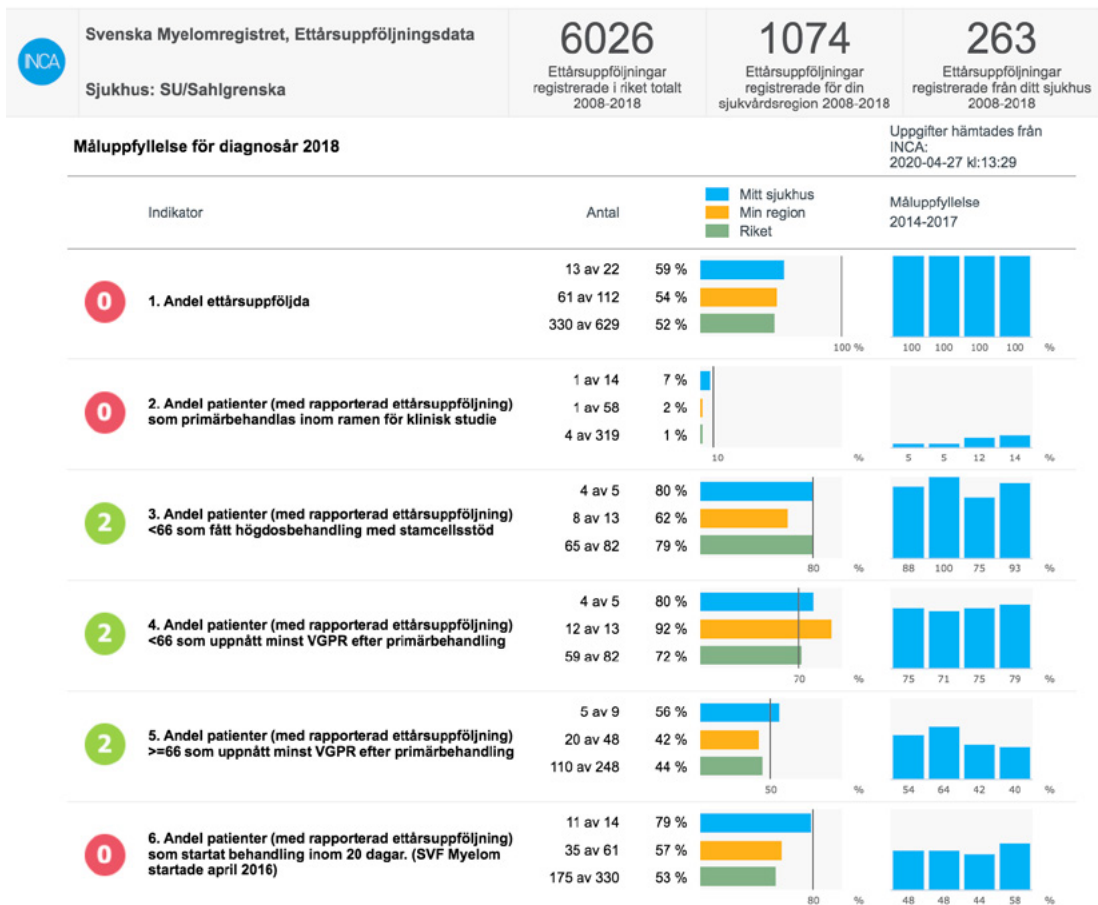


Bild 3 exempel på KollpåLäget, Kvalitetsindikatorer från 1-års-uppföljningen tom 2018.

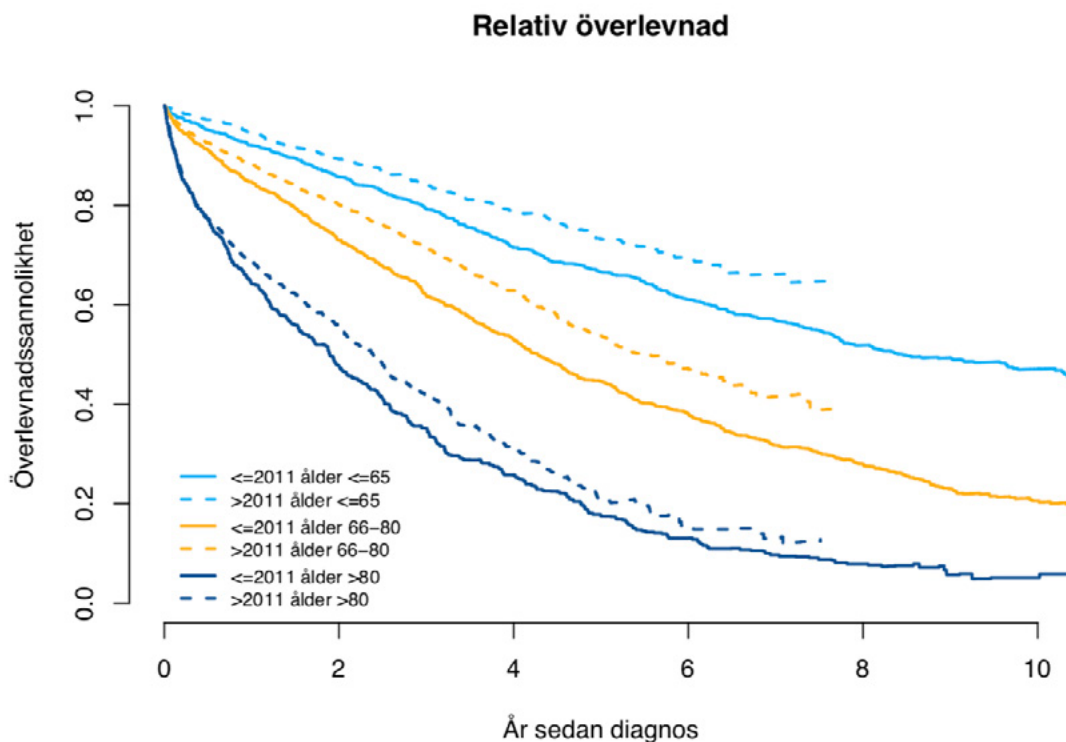


Bild 4 relativ överlevnadsökning i 3 ålderskohorter (<65, 66 - 80 och 80+ år) beroende på datum för diagnos.

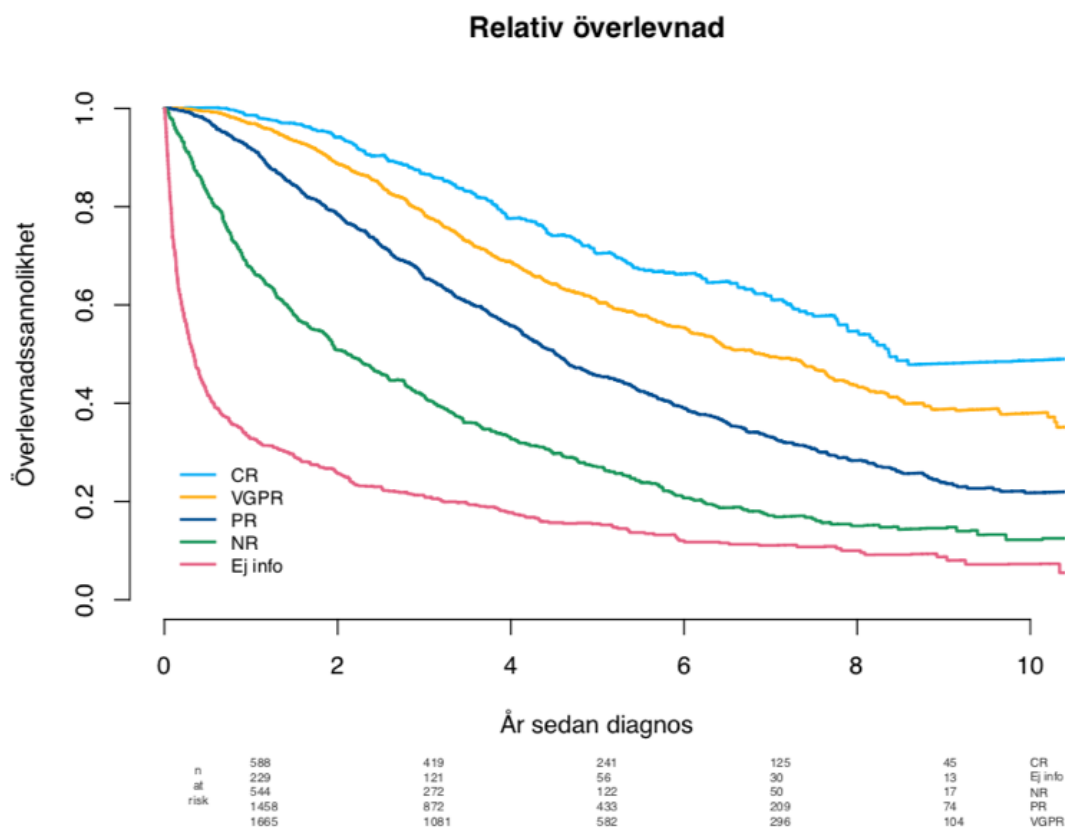
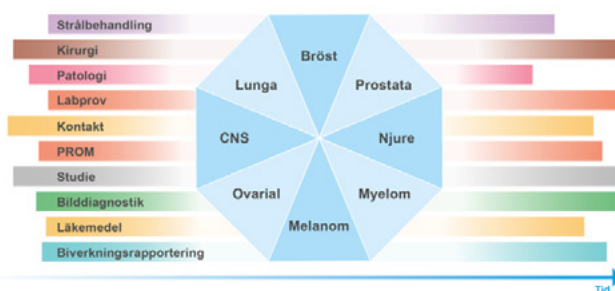


Bild 5 relativ överlevnad beroende på respons på 1:a linjens behandling, symptomatiska myelom¹.

Införande av patientöversikter i cancervården

Med start 2018 genomförs ett treårigt, nationellt projekt för införande av patientöversikter i cancervården



Projektet:

- Leds av en styrgrupp som företrädare: RCC, finansiärer, patientföreträdare, myndigheter (TLV, LV), verksamhetschef (klinik), näringsliv (LIF, Swedish Medtech), forskningsföreträdare samt de åtta diagnoserna
- Innebär utveckling av den generiska modellen, inkl integration mellan patientöversiktens moduler och vårdens system
- Omfattar införande av åtta cancerdiagnoser under projektiden

Införande av patientöversikter i cancervården





AmBisome® liposomal

(amfotericin B inkapslat i liposomer)

Indikationer: Svåra systemiska och djupa svampinfektioner. Hänsyn bör tas till officiella behandlingsriktlinjer för patienter med systemiska och djupa svampinfektioner. Empirisk behandling av förmodad svampinfektion hos neutropena patienter med feber. Visceral leishmaniasis.¹

REFERENCE:

1. AmBisome Summary of Product Characteristics, May 2020.

AmBisome® liposomal (amfotericin B inkapslat i liposomer) 50 mg pulver till infusionsvätska, dispersion. Rx, F. Antimykotika för systemiskt bruk (J02AA01). **Indikationer:** Svåra systemiska och djupa svampinfektioner. Hänsyn bör tas till officiella behandlingsriktlinjer för patienter med systemiska och djupa svampinfektioner. Empirisk behandling av förmodad svampinfektion hos neutropena patienter med feber. Visceral leishmaniasis. **Varningar och försiktighet:** Om en svår anafylaktisk/anafylaktoid reaktion uppträder, skall infusionen omedelbart avbrytas och patienten skall inte ges ytterligare AmBisome liposomal-infusioner.

Regelbundna laboratoriekontroller av serumelektrolyter samt av njur-, lever- och blodbildningsfunktion bör utföras. Om en kliniskt signifikant nedsättning av njurfunktionen eller försämring av andra parametrar inträffar, måste man överväga dosminskning, behandlingsavbrott eller utsättning. Dödsfall har rapporterats som följd av överdosering när konventionellt amfotericin B har blivit utbytt mot liposomala produkter eller lipidprodukter innehållande amfotericin B. Verifiera produktnamn och dos före administrering. **Interaktioner:** Samtidig administrering med nefrotoxiska läkemedel (t.ex. ciklosporin, aminoglykosider och pentamidin) kan höja risken för läkemedelsinducerad njurtoxicitet hos vissa patienter. Samtidig administrering med kortikosteroider, kortikotropin (ACTH) och diuretika kan förstärka hypokalemi. AmBisome liposomal-inducerad hypokalemi kan

förstärka digitalitoxicitet och den muskel-förlamande effekten av avslappande medel (t.ex. tubokurarin). Samtidig användning med flucytosin kan öka toxiciteten hos flucytosin. Försiktighet skall iakttas vid samtidig behandling med cancerläkemedel pga ökad potential för njurtoxicitet, bronkospasm och hypotension. Akut lungtoxicitet har rapporterats hos patienter som fått amfotericin B (i form av natriumdeoxikolatkomplex) under eller strax efter leukocyttransfusioner. Det rekommenderas att sådana infusioner ges med så långt mellanrum som möjligt och att lungfunktionen övervakas. **Innehavare av marknadsföringstillståndet:** Gilead Sciences Ireland UC, Irland. **För information:** Kontakta Gilead Sciences Sweden AB, 08 505 718 00. Vid förskrivning och för aktuell information om förpackningar och priser se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 05-2020

Premiär för EHA:s progresstest!

I mars-april genomfördes det första Progresstestet i EHAs regi. Progresstestet bestod av 100 multiple-choice-frågor som är konstruerade och utvalda för att motsvara kraven i EHAs curriculum för specialister i hematologi. Genom att delta i testet får man besked om hur man ligger till kunskapsmässigt inom alla de 8 delarna av curriculum och kan genom att delta varje år se hur kunskaperna utvecklas. Progresstestet är inte en examination utan syftar till att genom feedback på varje frågas innehåll och personlig feedback på det egna resultatet ge underlag för fortsatt fördjupning och trygghet för att kunskaperna motsvarar de specialistkrav som EHA uppställt.

I den första omgången deltog 140 personer från 35 olika länder, varav åtta från Sverige. 50 % av deltagarna var hematologer under specialistutbildning, men många mer erfarna kollegor deltog också; 30 % hade avlagt specialistexamen för < 5 år sedan, 20 % för mer än 5 år sedan. En hög andel (67 %) angav som skäl för deltagande att de såg progresstestet som ett redskap för lärande, och 50 % såg det som en förberedelse för specialistexamen. 85 % fann testet helt relevant för den utbildning de får, ytterligare 14 % delvis relevant. Det globala omdömet om progresstestet var 4,4 på en 5-gradig skala.

Frågorna i testet är reviderade av en expertpanel (med 3 svenska deltagare) och kvalitetssäkrade genom att ha använts i EHAs specialistexamination för 2 år sedan och utvärderats av företaget CITO, som är EHAs biostatistik-samarbetspartner. En extra bonus för svenska deltagare är att frågor inom koagulation, patologi och transfusionslära också finns med och genom den feedback som ges kan hjälpa till att fylla luckor på områden som har mindre plats i den svenska specialistutbildningen.

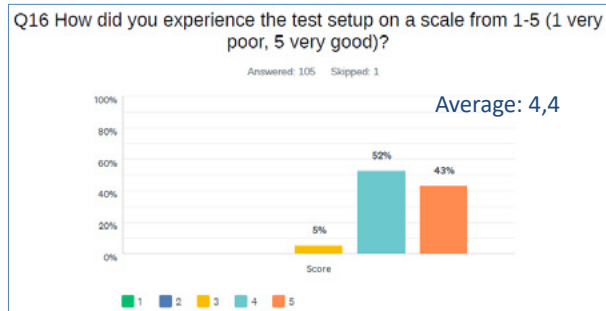
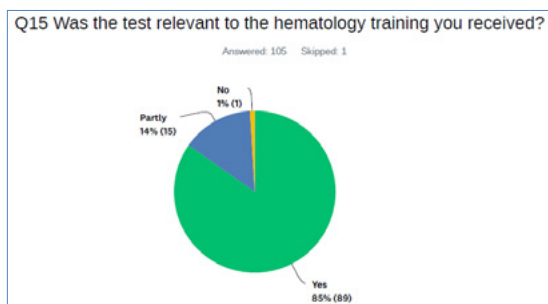
Samma test kommer att erbjudas under en månad i höst, och en ny version kommer varje år, tillgängligt under en månad vår och höst. Om Covid-19-situationen är lugnare i höst emotser vi ett ännu högre deltagande då. Man deltar via nätet från valfri datorplats via en länk till EHAs undervisningsplattform EHACampus.

Progresstestet är en vidareutveckling av den svenska motsvarigheten och har tillkommit på svenskt initiativ och med svenskt deltagande i utvecklingen. I Sverige har vi utvärderat redskapet och funnit att det är ett effektivt verktyg för fördjupad fortbildning. Det är mycket glädjande att det nu etableras på europeisk nivå, dessutom med spridning till övriga världen.

Gunnar Birgegård
EHAs arbetsgrupp för examination och progresstest



Background variables and evaluation



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 sALCL¹⁴:

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 behandling ¹

• 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 antikropps-konjugat (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+ kutan 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] administrerat 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

Hej alla ST-läkare i föreningen!

Det är märkliga tider vi lever i. Några av oss arbetar kanske på nästan som vanligt, för andra ser den kliniska vardagen väldigt annorlunda ut. Vi kommer säkerligen dela in livet i ett "före" och ett "efter" Covid-19.

Jag vill passa på att informera om ett par saker. Dels har ST utskottet under en tid diskuterat antagningsprocessen till föreningens ST kurser och jag har också fått samtal och mail med synpunkter från flera av er ST läkare. Dels diskuterar vi i styrelsen hur vi kan göra kurser och annan form av utbildning tillgänglig för fler. Ett par förändringar är på gång som jag kan berätta om i korta drag:

- I möjligaste mån kommer platserna på kurserna att utökas till 30 deltagare, gäller fr.o.m MDS 2020.
- Vi undersöker samarbetsmöjligheter med såväl Socialstyrelsen som andra specialitetsföreningar kring vissa kurser.

- Från och med 2021 kommer kurserna att sökas med ett ansökningsfönster på 1 vecka. Den som inte har gått någon kurs i föreningens regi kommer fortsatt att ha förtur. Till de framtida kurserna i benign hematologi och cytostatika (ej Lund kursen 2020) kommer man dessutom prioriteras om man har kort tid kvar till färdig specialist. Av detta skäl får du på ansökningsblanketten ange tid kvar till specialistuttag. Efter förtur kommer övriga platser att fördelas med hjälp av lottning.
- Styrelsen arbetar på att i framtiden kunna erbjuda mer digital ST utbildning, som ett komplement till de fysiska kurserna.

Jag och ST utskottet tar tacksamt emot synpunkter och idéer om allt ovanstående och mer därtill!

Cecilia Karlström, cecilia.karlstrom@sll.se
Ordförande i ST utskottet
Yngre ledamot i styrelsen

Karolinska Hematology Seminar XVIII Webinar September 3-4, 2020

In 2020, the Karolinska Hematology Seminar is organized for the eighteenth time. Due to the Covid-19 pandemic, the conference will now be held as a two-day webinar with the aim of offering State of the Art lectures by internationally leading experts in selected hematological areas. The lectures are followed by interesting discussions and exchanges of experience between participants and lecturers.

You will be able to ask questions to the speakers via an online chat.

Welcome!

PROGRAM

Thursday September 3

10.20-10.30 Welcome

State-of-the-art lectures on CAR T cells, allogeneic stem cell transplantation and chronic lymphocytic leukemia

10.30-12.00 CAR T cells: an update

12.00-13.00 Lunch break

13.00-14.30 Allogeneic stem cell transplantation: an update

14.30-14.40 Leg-stretch

14.40-16.10 Chronic lymphocytic leukemia: an update

16.10-16.30 Coffee break

Special topic

16.30-18.00 It takes one to make one - how to motivate your patients - using your own predicament

Friday September 4

State-of-the-art lectures on infections in the immunocompromised host, immune checkpoint blockade and diffuse large B cell lymphoma

08.30-09.50 Infections in the immunocompromised host: an update

09.50-10.00 Leg-stretch

10.00-11.20 Immune checkpoint blockade: an update

11.20-11.40 Coffee break

11.40-13.00 Diffuse large B cell lymphoma: an update

13.00 End of seminar

You register on <http://reg.akademikonferens.se/hematology2020> by August 21 at the latest.

Welcome!

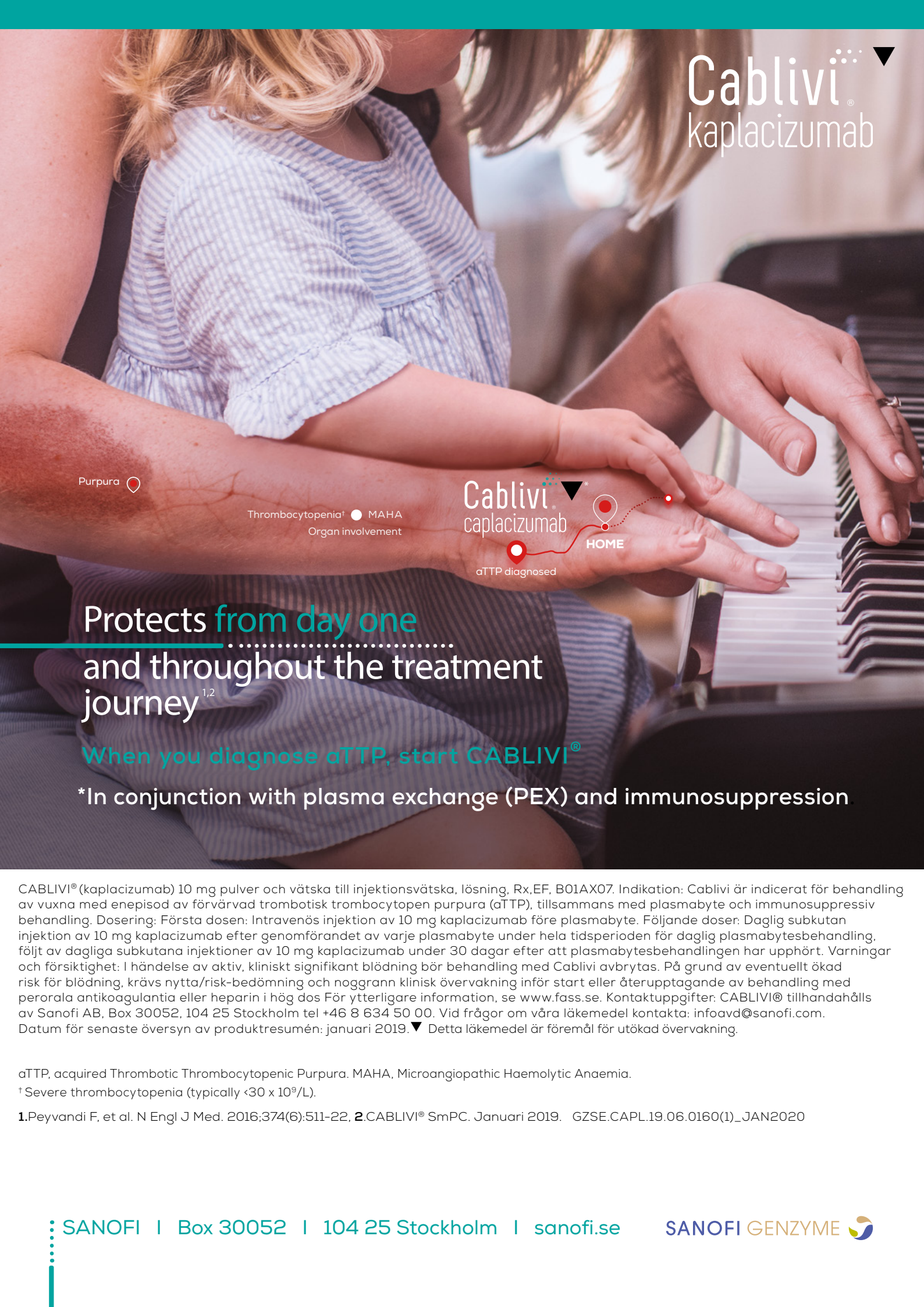
Magnus Björkholm
Hematology, Karolinska University Hospital Solna
magnus.bjorkholm@sll.se



The seminar is supported by



Karolinska Hematology Seminar is for you who are clinically active in hematology or oncology.



Cablivi[®]
kaplacizumab

Purpura

Thrombocytopenia[†] ● MAHA
Organ involvement

Cablivi[®]
caplacizumab

HOME

aTTP diagnosed

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

When you diagnose aTTP, start CABLIVI[®]

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

CABLIVI[®] (kaplacizumab) 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, Rx, EF, B01AX07. Indikation: Cablivi är indicerat för behandling av vuxna med en episod av förvärvad trombotisk trombocytopen purpura (aTTP), tillsammans med plasmabyte och immunosuppressiv behandling. Dosering: Första dosen: Intravenös injektion av 10 mg kaplacizumab före plasmabyte. Följande doser: Daglig subkutan injektion av 10 mg kaplacizumab efter genomförandet av varje plasmabyte under hela tidsperioden för daglig plasmabytesbehandling, följt av dagliga subkutana injektioner av 10 mg kaplacizumab under 30 dagar efter att plasmabytesbehandlingen har upphört. Varningar och försiktighet: I händelse av aktiv, kliniskt signifikant blödning bör behandling med Cablivi avbrytas. På grund av eventuellt ökad risk för blödning, krävs nytta/risk-bedömning och noggrann klinisk övervakning inför start eller återupptagande av behandling med perorala antikoagulantia eller heparin i hög dos. För ytterligare information, se www.fass.se. Kontaktuppgifter: CABLIVI[®] 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: januari 2019. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

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

[†] 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. Januari 2019. GZSE.CAPL.19.06.0160(1)_JAN2020

Cathrine Everts forsknings- stiftelse

Familjen Everts stiftelse delar varje år ut ett stipendium till en forskare som arbetar för att förbättra diagnostik, behandling och livskvalitet hos unga som lider av allvarlig cancer (hematologisk cancer i allmänhet samt akuta leukemier i synnerhet).

Nästa år, 2021 delas det tionde stipendiet ut av stiftelsen, totalt har då 450.000 SEK delats ut i stipendier. På stiftelsens hemsida (cathrinesstiftelse.se) kan man läsa mer om pristagarna och deras forskningsprojekt och även vilka kriterier som ställs för att ansöka om bidrag från stiftelsen.

Bakgrunden till stiftelsen är att familjens yngsta dotter vid 21 års ålder plötsligt insjuknade i en akut promyelocytleukemi (APL) för elva år sedan. Efter en smärtsam och omtumlande resa för Cathrine och familjen blev Cathrine frisk efter en fantastisk vård och behandling. Vi bestämde då att vi ville ge något tillbaka för att kunna hjälpa andra patienter i liknande situation.

Före 1985 var det inte många patienter som överlevde, men tack vare framgångsrik forskning finns det idag effektiv behandling för APL. Detta mycket tack vare Zhu Chen professor och hematolog på Center for Systems of Biomedicine vid Shanghai Jiao Tong University. Dr Chen är även hedersdoktor vid Karolinska Institutet. Han har utvecklat en metod som nu är standardbehandling vid APL.

När stiftelsen bildades 2011 lade familjen Everts in en grundplåt om 1 miljon SEK och idag har vi stöttat stiftelsen med ung 1.7 miljoner. Vi har även fått in mindre belopp vid julkampanjer på FB. Vi börjar närma oss 2 miljoner och då kan vi dela ut 50.000 om året under lång tid med rätt förvaltning och obefintliga omkostnader. Vi siktar dock högre och skulle gärna se att vi kunde få in mer externa bidrag så vi kan dela ut mer.



Vi samarbetar med likasinnade eldsjälar som liksom vi arbetar ideellt. I styrelsen sitter familjemedlemmar, läkare, professorer och ekonomer. Genom att hålla nere omkostnaderna till ett minimum kan vi i dagsläget betala ut så mycket som möjligt av avkastningen på kapitalet i stipendier. Vi hoppas således att stiftelsen ska växa och skapa ännu större möjligheter för oss att kunna bidra till utvecklingen av nya medicinska behandlingsmetoder inom det onkologiska området. Stiftelsen tar tacksamt emot alla gåvor. För information om hur du kan stödja oss, kontakta oss på info@cathrinesstiftelse.se.

På följande sidor beskriver de två senaste stipendiaterna Dr Liza Löf 2019 och Daniel Salamon MD Ph 2018 sina forskningsprojekt.

Bernt Everts Med Dr

Patientspecifik kombinationsbehandling av resistent kronisk myeloid leukemi - en precisionsmedicinsk molekylär undersökning av signalvägar

Kronisk myeloid leukemi (KML) behandlas numera mycket effektivt med hjälp av tyrosinkinashämmare (TKI) och många patienter har lika lång livslängd som resten av befolkningen. Det finns emellertid en grupp av patienter som inte svarar på behandlingen och ytterligare en grupp av patienter utvecklar resistens mot läkemedlen under behandlingens gång. För dessa patienter riskerar sjukdomen att gå in i en blastkris där behandling inte hjälper och överlevnaden är endast några månader. Forskning vid andra leukemier har visat att kombinationen TKI och BCL-2 inhibitorer kan öka effektiviteten av behandlingen och driva cancercellerna mot apoptos. I detta projekt fokuserar vi på att behandla blodceller från KML patienter in vitro för att studera hur signalvägar påverkas av olika typer av tyrosinkinashämmare i kombination med BCL-2 hämmare. Vi riktar vårt intresse särskilt mot de patienter med KML som inte svarar på behandling med TKI.

KML svarar för cirka 20 % av alla fall av leukemi och drabbar omkring 100.000 personer i världen varje år. Omkring 7 % av patienterna svarar inte på behandlingen utan utvecklar en mer avancerad sjukdom där överlevnaden är mycket sämre. Vi kommer att studera hur olika kända mutationer som är involverade i resistens mot TKI påverkar signalvägar i leukemiceller och deras stamceller. Målet är att framgångsrikt behandla också denna grupp svårbehandlade patienter.

Vi kommer att studera hur behandlingen påverkar signalvägar som driver cancercellernas överlevnad genom att följa dessa på individuell cellnivå med hjälp av metoden in situ proximity ligation assay (isPLA) som gör det möjligt att visualisera proteininteraktioner och andra tecken på aktivitetsstatus för celler. Metoden, isPLA, visualiserar via sina två proximitetsbindare – antikroppar kopplade till DNA strängar – när två proteiner är nära varandra. Här använder vi metoden för att se vilka celler som uttrycker fusionsproteinet BCR-ABL1 som är ett centralt sjukdomsdrivande protein



vid KML. På så sätt kan vi skilja mellan maligna celler och friska celler. isPLA gör det alltså möjligt att både påvisa vilka celler som uttrycker fusionsproteinet med dess två domäner, och att mäta hur signalvägar aktiveras eller inaktiveras. Vi kan därmed observera aktivitetsstatus i både maligna och normala celler som en funktion av in vitro behandling med olika läkemedel. Med hjälp av isPLA kan vi samtidigt undersöka ett flertal aktiverade signalvägar i cellerna genom mikroskopi för att se hur kombinationsbehandlingar respektive endast TKI påverkar maligna och andra blodceller. Vi hoppas på detta sätt etablera en metod att testa kombinationsbehandling i kliniska studier för denna grupp av KML patienter, och metoden kan med lämpliga modifieringar få tillämpningar vid många andra maligniteter.

Doktor Liza Löf, forskare i molekylär medicin, professor Ulf Landegrens forskargrupp, vid institutionen för immunologi, genetik och patologi (IGP), Science for Life Laboratory, Uppsala Universitet.

IGP

Institutionen för immunologi, genetik och patologi (IGP) bedriver forskning och undervisning om genetiska sjukdomar, tumorsjukdomar och diabetes. IGP strävar också efter att sprida och nyttiggöra forskningen så att den kan leda till förbättrad hälsa för patienter med dessa sjukdomar

Analysis of the direct anti-apoptotic effect of interferon γ on primary human Lin⁻CD34⁺ chronic myeloid leukemia stem/progenitor cells

The main characteristic feature of chronic myeloid leukemia (CML) is the presence of a reciprocal translocation between chromosomes 9 and 22, which creates the so-called Philadelphia chromosome. This aberration encodes the BCR-ABL1 fusion oncoprotein, a constitutively active tyrosine kinase, which plays a fundamental role in the pathogenesis of CML. Without treatment, CML patients typically and only within a few years after diagnosis progress into the severe and aggressive blastic phase of the disease. However, the activity of the BCR-ABL1 protein can now be effectively inhibited by specific tyrosine kinase inhibitors (TKIs). These drugs (including imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib and ponatinib) induce excellent clinical, cytogenetic and even molecular responses in the majority of the cases.

In spite of this remarkable success there are, however, some major clinical problems still remaining in CML. They spell mainly failure to achieve sufficient reduction of the number of leukemic cells, and problems with TKI-related intolerance and/or off-target adverse events, which are seen in a sizeable portion of the patients, and are increasingly recognized to induce evident morbidity, in some cases even mortality. Although progression to blast crisis occurs far less frequently than during the pre-TKI era, it still exists and is still associated with a high mortality. Furthermore, from a societal perspective health economic issues are apparent when assessing the highly priced TKIs.

Most importantly, in the majority of the patients and in spite of long-term (in many cases more than 10 years) continuous TKI treatment, signs of remaining leukemic cells are clinically/molecularly detectable. As these CML stem/progenitor cells can survive TKI therapy, the discontinuation of treatment leads to the recurrence of the disease in most of the cases. A critical mechanism behind this TKI-resistance of CML stem/progenitor cells (in addition to low intracellular drug concentrations and BCR-ABL1 kinase domain mutations) is thought to be the cell-autonomous or microenvironment-induced activation of various survival pathways.



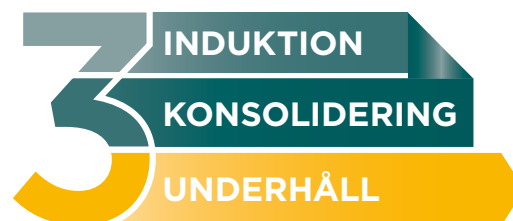
Several lines of evidence suggests that one of these key survival pathways is associated with interferon γ (IFN γ) signaling. This multifunctional cytokine is secreted by various cellular components of the immune system. It exerts direct anti-proliferative, pro-apoptotic, anti-angiogenic and anti-viral effects, in addition to its central role in cancer immunoediting. Several papers showed that TKI therapy increases the production of IFN γ in the tumor cell microenvironment. However, this increased IFN γ production during TKI treatment seems to exert a negative impact on the therapeutic response of CML patients, an observation, which is in sharp contrast to the well-described strong anti-tumorigenic effects of IFN γ on most other cancer types. In line with these observations, our research revealed that IFN γ strongly counteracts in vitro the anti-leukemic effects of imatinib on primary human CD34⁺ CML stem/progenitor cells. We also showed, that IFN γ upregulates the expression of several key survival proteins, which may constitute novel drug targets in order to achieve cure. Our aim now is to characterize the role of these proteins in the pro-tumorigenic effects of IFN γ on CML cells. Ultimately, these experiments can provide important new knowledge enabling subsequent cure for patients with this type of leukemia.

Daniel Salamon,
Karolinska University Hospital and Karolinska Institute
BioClinicum

RYDAPT® (midostaurin) – 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
OS, median 74,7 vs 25,6 månader

32%

minskad risk för återfall jämfört med standardkemoterapi plus placebo¹

HR=0,68 (95% CI, 0,52-0,89) P=0,0023
CIR* medianvärde NE** vs 17,6

* Kumulativ incidens av recidiv
** Ej bedömt

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 2018-04-30.

Rydapt® (midostaurin). Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, (L01XE39, Rx,F). **Beredningsform och förpackningar:** 25 mg mjuk kapsel i blisterförpackning om 56 och 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 myeloisk 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 mastocytosleukemi (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 och pris se: www.fass.se. Produktresumén uppdaterad 2018-04-30.

▼ 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

Avhandlingar



Maysaa Abdulla (Uppsala) har disputerat på avhandlingen "Prognostic significance of tumor cell markers in diffuse large B-cell lymphoma with special emphasis on lymphoma localization". Maysaa berättar att hon lyckades genomföra avhandlingen trots rådande coronapandemi med opponenter medverkande via Skype.

Huvudsyftet med denna avhandling var att identifiera prognostiska faktorer vid DLBCL genom att studera tumörmarkörer, lokalisering av sjukdomen, och tumörmikromiljömarkörer vid primärt DLBCL i CNS (PCNSL), i syfte att bättre identifiera olika riskgrupper av DLBCL-patienter.

I delarbeten I-III studerades DLBCL-patienter behandlade homogent med R-CHOP. Den negativa prognostiska effekten av dubbelproteinuttryck av MYC och BCL2 så kallade "dubbel-expressor lymfom" (DEL) var ett vanligt resultat i de tre artiklarna. I delarbete I upptäcktes DEL hos 27 % av patienterna, fördelade utan någon signifikant skillnad mellan germinalcentrum-härledda undergruppen (GCB) i 52 % av fallen och icke-GCB-undergruppen i 37 % av fallen. Det fanns ingen signifikant skillnad i överlevnad mellan GCB-patienter och icke-GCB-patienter.

Delarbete II och III rapporterades som aktuella artiklar i OHE nr 1 detta år. I delarbete II utvärderades överensstämmelsen vad gäller ursprungscell (COO) mellan genuttrycksprofil (GEP) och immunohistokemi (IHC) för att identifiera den bästa prediktorn för överlevnad. Den totala överensstämmelsen mellan de två metoderna var 83 %. Man fann att ABC/icke-GCB-subtyp identifierad med både GEP och IHC var förknippad med det sämsta resultatet.

I delarbete III identifierades engagemang av abdominal lymfkörtel genom radiologisk undersökning hos 63 % av DLBCL-patienter med en sämre överlevnad, negativa kliniska egenskaper och signifikant mer frekvent DEL.

I delarbete IV påvisades ett signifikant samband mellan IDO1 och PD-L1 hos PCNSL-patienter. Detta fynd indikerar en avgörande immunosuppressiv roll för dessa två molekyler. Dessutom observerades vid PCNSL låga frekvenser av MYC- och BCL2-translokationer, däremot en hög frekvens av BCL6-translokation och DEL detekterades i 49 % av fallen. I motsats till resultaten vid systemiskt lymfom fanns det ingen signifikant prognostisk effekt av DEL vid PCNSL.



Emma Bergfelt Lennmyr (Uppsala) har disputerat på avhandlingen "Registry-Based Studies in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia in Sweden. Survival and Quality of Life".

Akut lymfoblastisk leukemi (ALL) utgör en mindre del av vuxencancer med cirka 50 nya fall per år i Sverige. Medan den femåriga överlevnaden (OS) hos barn med ALL är mer än 90 % är prognosen hos vuxna dyster. Genom att använda det svenska ALL-registret undersöker denna avhandling behandling enligt nationella riktlinjer och dess resultat hos vuxna. Dessutom utvärderas införandet av patientrapporterade resultat i ALL och AML-registren.

I delarbete 1 undersöktes övervakning av minimal kvarvarande sjukdom (MRD) hos 35 patienter i åldern 46-79 år (median 61), som diagnostiserades från 2007 till 2011. Behandling gavs med hög intensitet, blockbaserad kemoterapi (ABCDV/VABA-induktion). Både en hög frekvens av CR (91 %) och acceptabel OS (47 %) vid 5 år uppnåddes. MRD genom flödescytometri mättes hos 73 % av patienterna som uppnådde CR efter den första kuren, men utlämnades av kliniker för åtta patienter som antingen var över 70 år eller som redan uppfyllde konventionella kriterier för hög risk. Faktorer som påverkade OS var ålder över 65 år och WHO-status ≥ 2 . MRD $< 0,1$ % efter induktion hade positiv inverkan på kontinuerlig CR men inte på OS. Endast fem patienter genomgick allogen stamcellstransplantation i första CR, främst på grund av konventionella högriskfaktorer.

I delarbete II evaluerades 174 patienter varav hade 82 % hade B-fenotyp, 11 % Burkitt leukemi (uteslutna) och 7 % T-fenotyp. Ph + förekom hos 35 %. Av de 155 B- och T-ALL-patienterna behandlades 80 % med intensiva protokoll och 20 % med en palliativ strategi. Högre ålder och WHO status ≥ 2 påverkade valet av palliation. Intensiv, palliativ och båda metoderna resulterade i CR hos 83/16/70 % och 3-årig OS var 32/3/26 %. Ett åldersanpassat protokoll förbättrade inte resultatet. I delarbete III studerades relaps i samma kohort som delarbete II. Median OS efter relaps var endast 3,6 månader.

I delarbete IV studerades hela ALL-registret och OS uppskattades hos 930 vuxna patienter som diagnostiserades under perioderna 1997–2006 och 2007-2015. Fem års OS förbättrades hos patienter 18-45 år från 50 till 65 %, hos patienter 46-65 år från 25 till 46 % och hos patienter > 65 år från 7 till 11 %. Unga patienter har den bästa prognosen, delvis på grund av införandet av ett dosintensivt "barnliknande" kemoterapiprotokoll. Jämfört med kvinnor befanns medelålders män ha ett sämre resultat. Historiskt sett har Ph-positiv ALL en dålig prognos jämfört med Ph-negativ sjukdom. I detta material var frekvensen för Ph-pos ALL 34 %. Analys av hela registret avslöjade att under 2007–2015, dvs efter införandet av imatinib, var Ph-pos ALL inte längre associerad med sämre OS.

I delarbete V rapporteras den första analysen av den prospektiva studien av patientrapporterade resultat (PRO) inom svenska AML- och ALL-grupperna. PRO inhämtades 6 månader efter diagnos. EORTC livskvalitetsfrågeformulär Core 30, patienthälsofrågeformulär-8 (PHQ-8) och frågor från ett svenskt nationellt cancerfrågeformulär användes. Ett inbjudningsbrev skickades till 398 patienter; 255 (64 %) svarade, 60 % webbaserat och 40 % på papper. ALL-kohorten hade lägre fysisk funktion, roll och social funktion, högre symptombörda och fler ekonomiska svårigheter jämfört med AML-kohorten. En PHQ-8-poäng ≥ 10 p, vilket indikerar depression, rapporterades hos 18 % av patienterna. 33 % av dessa patienter rapporterade att de hade ordinerats antidepressiva. Patientens övergripande upplevelse av vård var tillfredsställande, men mer psykologiskt och praktiskt stöd önskades. Det var ingen skillnad i överlevnad mellan patienter som rapporterade sin PRO och de som inte gjorde det. Uppföljning vid 2 och 4 år pågår.



Christer Nilsson (Stockholm) har disputerat på avhandlingen "Characterization of secondary and therapy-related acute myeloid leukemia".

Sekundär AML (s-AML) avser patienter med antingen terapi-relaterad AML (t-AML), det vill säga AML efter behandling med kemoterapi och/eller strålning för en

tidigare sjukdom, eller AML som utvecklats ur en tidigare hematologisk störning (AHD-AML), typiskt MDS eller MPN. Patienter med s-AML har högre frekvens av negativa cytogenetiska avvikelser och mutationer, svarar sämre på terapi, och har sämre behandlingsresultat jämfört med de novo AML. Det övergripande syftet avhandlingen var att bredda kunskapen om s-AML avseende sjukdomsegenskaper och behandlingsresultat med hjälp av befolkningsbaserade register, samt att undersöka vikten av mutationer bakom transformationen från MDS till AML.

I delarbete I studerades mutationer i 22 gener hos 100 MDS- och 92 AML-patienter. AML-kohorten bestod av t-AML, AHD-AML och AML med MDS-liknande cytogenetik. Vid AML sågs mutationer oftast i onkogen och cellsignaleringsgener, medan vid MDS noterades mutationer i gener avseende splicingfaktorer och epigenetiska regulatorer. Ett viktigt fynd var överrepresentationen av muterad U2AF1 i fall där MDS progredierade till AML. Utöver fastställda risk score förbättrade mutationsstatus prognostisering.

I delarbete II användes det svenska AML-registret (SAMLr) för att karakterisera s-AML i en befolkningsbaserad miljö. Av de 3263 AML-patienter som ingick hade 19 % AHD-AML och 8 % t-AML. Skillnader mellan subtyperna hittades avseende ålder, könsfördelning och cytogenetisk risk. Jämfört med de novo AML var CR lägre vid s-AML, men risken för tidiga dödsfall var lika. I multivariatanalys

framkom både t-AML och AHD-AML som oberoende prognostiska faktorer för överlevnad, med en mer uttalat negativ effekt i yngre åldersgrupper.

Allogen stamcellstransplantation (HCT) är ju en potentiellt botande konsolideringsbehandling vid AML. I delarbete III kombinerades data rörande 3337 intensivt behandlade patienter i SAMLr med data från svenska cancerregistret (SCR) och från svenska transplantationscentra för att undersöka rollen av HCT vid s-AML. HCT i första remission var en överlägsen konsolideringsbehandling jämfört med kemoterapi. Långtidsöverlevande med s-AML var sällsynta utan HCT, särskilt dystert var prognosen vid AML efter tidigare MPN (inga långtidsöverlevande utan HCT).

I delarbete IV studerades 686 patienter med t-AML i detalj med hjälp av SAMLr, SCR och Svensk reumatologiregistret. Man fann en ökande förekomst av t-AML över tid och en ökande andel med t-AML av totala antalet AML-fall. Överlevnaden var totalt sett dystert, men jämförbar med de novo AML hos patienter med gynnsam cytogenetisk risk och hos patienter med muterad NPM1 i kombination med frånvaro av FLT3-ITD.

Sammanfattningsvis är sekundär AML en mycket heterogen sjukdom med särskilt dåligt behandlingsresultat. De kliniska och genetiska skillnaderna vid sjukdomen möjliggör emellertid en viss riskindelning av patienter och kan därför hjälpa till med behandlingsrekommendationer.

Glöm inte att nominera till Årets avhandling!

Hematologi är ju ett område präglad av omfattande forskningsaktivitet som medfört stora framgångar i diagnostik, prognostik och behandling av hematologiska sjukdomar

Redaktionskommitten bakom SFH:s 50 års jubileumsbok 2012 fann 614 tidigare avhandlingar inom det hematologiska området. Efter detta har ju ytterligare stort antal fina avhandlingar försvarats på våra universitet. Sedan 2002 har i samband med föreningens utbildningsdagar presenterats "Årets hematologiska avhandling". 18 duktiga forskare har vunnit utmärkelsen, ***du vill väl att din doktorand skall bli nr 19?***

SFH har beslutat att även 2020 utdela priset till årets hematologiska avhandling. Vinnaren kommer att presenteras i oktober och får berätta om sin avhandling under det virtuella möte som planeras. Författaren belönas också med Blodcancerförbundets stipendium.

Avhandlingen ska ha försvarats mellan 1 juli 2019 till 30 juni 2020. Fyra exemplar av avhandlingen tillsammans med följebrev skall senast 1 september vara inkomna till:
Monika Klimkowska
Klinisk Patologi/Cytologi
Karolinska Universitetssjukhuset
F41, Huddinge
141 86 STOCKHOLM

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**[®]
ixazomib kapslar

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 understödande vård eller dosjustering vid svårighetsgrad 2 eller högre. Patienter 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:** 16 september 2019.



Fortbildningsdagarna 2020 Lund

Bästa Hematolog-vänner!

Det är märkliga tider vi lever i, inget är sig likt och i nuläget vet vi inte hur framtiden blir.

Jag har en kanske inte helt oväntad men tråkig nyhet att förmedla – Fortbildningsdagarna i Lund är inställda pga Corona-pandemin. Vi hematolog-intresserade är naturligtvis inte ensamma om att möten blir inställda men lite tungt känns det ändå.

Livet går dock vidare och vi planerar att hålla ett kortare webinar någon av dagarna i vecka 40 som kommer att innehålla ett COVID19 föredrag av Per Ljungman men också Medlemmarnas timme, SFH Årsmöte och Årets avhandling. Mer information kommer att följa.

Lars Nilsson
Lokalt ansvarig

Valberedningen förslag till nya ledamöter till styrelsen och till revisorer

Vi i valberedningen är nu klara med vårt förslag och samtliga tre nedanstående har tackat ja:

Ny Övrig ledamot (mandatperiod 3 år):
Magdalena Kättström, Örebro (magdalena.kattstrom@regionorebrolan.se). Magdalena är kliniskt

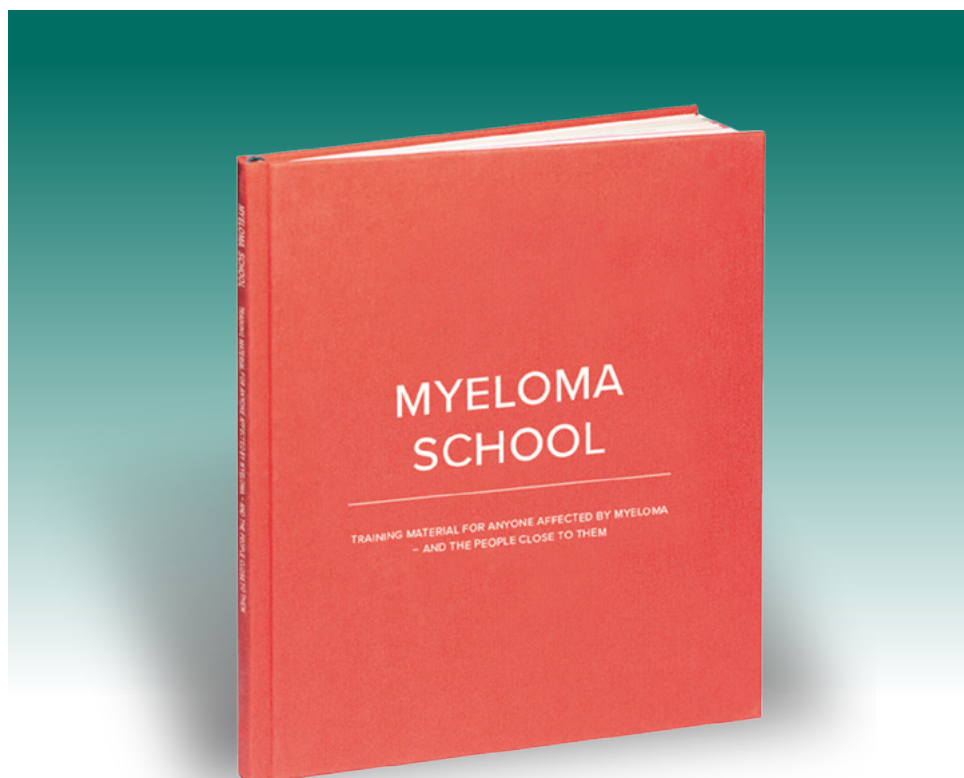
verksam specialist i hematologi vid USÖ som forskar inom KLL/vaccinationer.

Vad gäller revisorer föreslår vi omval (mandattid 1 år):
Per Axelsson som Kristina Carlson. Båda torde vara välkända namn.

Liten myelomskola – Nu på engelska!

Liten myelomskola är ett utbildningsmaterial som tagits fram av Amgen i samarbete med sjukvården och Blodcancerförbundet.

Boken beskriver och förklarar allt från sjukdomens bakgrund och symtom till diagnostik och behandling, men också hur myelom påverkar livet för de drabbade och deras anhöriga.



Boken finns nu översatt till engelska, så att fler patienter och anhöriga ska kunna tillgodogöra sig informationen.

Boken beställer du via
medinfonb@amgen.com

Nya vetenskapliga artiklar av svenska forskare

Akut leukemi



Carl Sandén (Lund) är försteförfattare av en imponerande studie av klonal heterogenitet och evolution som har stora konsekvenser för AML sjukdomens progression och återfall. För att studera klonal dynamik in vivo transplanterades 23 AML-fall till immundefekta möss och gruppen följde klonal komposition i upp till 15 månader genom helexomsekvensering av 84 xenografts över två generationer. Man demonstrerar stora förändringar i klonalitet som både utvecklas och reverserar över tid och definie-

rar fem mönster av klonal dynamik; monoklonal, stabil, förlust, expansion och burst. Kompositionen av kloner med olika AML-associerade förändringar visade sig ändra sig signifikant från patientprovet till xenografterna i så många som 17 av 23 fall (74 %). De återstående 6 av 23 AML-fallen (26 %) uppvisade samma klonala komposition vid diagnos och i xenograft (PDX). I fem av dessa fall innehöll patientprovet och PDX samma enda AML-klon, vilket benämndes monoklonal dynamik. I 4 av 23 AML-fall (17 %) försvann eller minskades den huvudsakliga klonen vid diagnosen i xenografterna, vilket gav plats för en föräldraklon innehållande alla utom en eller två av AML-mutationerna, benämnd förlust. Således avslöjade förlustmönstret klonal mångfald vid diagnos och identifierade sena händelser under leukemogenes, inklusive mutationer i CDKN2A och RUNX1T1. Noterbart var att i fyra fall förlorades kloner med NRAS- eller KRAS-mutationer. I 11 av 23 AML-fall (48 %) härstammade xenografterna från en mindre subklon i det diagnostiska provet, kallat expansion. De expanderande klonerna hade genom-

snittliga allelfrekvenser på endast 5 % i patientproven, och i tre fall var klonerna inte detekterbara vid diagnos och avslöjades endast genom expansion in vivo. I 2 av 23 AML-fall (9 %) expanderade sällsynta kloner med allelfrekvenser så låga som bakgrunden vid diagnosen i primära xenografter men förlorades i sekundära mottagare, benämnda burst. I enlighet med ett tidigare arbete finner gruppen att den klonala utvecklingen i xenografter inte konsekvent efterliknar den från diagnos till återfall. Detta kan bero på skillnader i mänskliga och musmikromiljöer eller bristen på selektivt tryck från kemoterapi i PDX-modellen. Slutligen visas också att subklonal expansion in vivo korrelerar med en mer negativ prognos. Alla sex fall (100 %) med negativ riskgenetik visade sig innehålla subkloner vid diagnos som expanderade in vivo, jämfört med fyra av de sex fallen (67 %) med intermediär risk och endast tre av 11 fall (27 %) klassificerade som gynnsam risk ($p = 0,008$; Clonal competition within complex evolutionary hierarchies shapes AML over time, Nat Commun. 2020 Feb 5;11(1):579).

Gunnar Juliusson (Lund) har analyserat FLT3 intern tandemduplikation (ITD) och nukleofosmin 1 (NPM1) mutationer som ger prognostisk

information med klinisk relevans för val av behandling. Effekten av ålder och kön på dessa molekylära markörer har inte utvärderats

tidigare. Det svenska AML-registret innehåller data om FLT3-ITD- och NPM1-mutationer från 2007, och 1570 vuxna patienter yngre än 75 år,

exklusive akut promyelocytleukemi, hade rapporterade molekyllära resultat. Kvinnor hade oftare FLT3ITD och/eller NPM1mut (FLT3ITD: kvinnor 29 %; män 22 %; $p = .0015$), oftare NPM1mut: (kvinnor 36 %; män 27 %, $p = .0001$) och fler män var dubbelnegativa (kvinnor 53 %; män 64 %, $p < 0,0001$). Patienter med FLT3ITD var yngre än de utan (59 vs 62 år; $p = 0,023$), i motsats till

patienter med NPM1mut (62 vs 60 år; $p = 0,059$). Intressant nog hade deras prognostiska effekt ett starkt beroende av ålder. FLT3ITD indikerade dålig överlevnad hos yngre patienter (< 60 år; $p = 0,00003$), men hade ingen effekt hos äldre patienter (60-74 år; $p = 0,5$), medan NPM1mut indikerade bättre överlevnad hos äldre patienter ($p = 0,00002$), men inte hos yngre patienter ($p =$

0,95). Hos FLT3ITD/NPM1-muterade patienter var överlevnaden mindre beroende av ålder än i de andra molekyllära undergrupperna. Dessa fynd har troligen klinisk relevans för riskgruppering, studiedesign och val av terapi (The prognostic impact of FLT3-ITD and NPM1 mutation in adult AML is age-dependent in the population-based setting, Blood Adv. 2020;4:1094-1101).

Infektion

Per Ljungman (Stockholm) har tillsammans med Hermann Einsele och Michael Boeckh skrivit en översiktsartikel om CMV-reaktivering, en av de vanligaste och livshotande infektiösa komplikationerna efter allogen stamcellstransplantation (allo-HCT) trots nya diagnostiska teknologier, flera nya profylaktiska medel och ytterligare förbättring av förebyggande

terapi och behandling av etablerad CMV-sjukdom. Idag blir behandlingsbeslut för CMV-reaktivering allt svårare och måste övervägas beroende på om patienten har fått antiviral profylax, patientens individuella riskprofil för CMV-sjukdom, CMV-specifik T-cellsrekonstitution, såväl som viral belastning och potentiell läkemedelsresistens detekte-

rat vid initieringen av antiviral terapi. Således användes alltmer personbaserade behandlingsstrategier för allo-transplanterade patienter med CMV-reaktivering (How I treat CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2020 Mar 20 Epub ahead of print).

Per har också medverkat i en studie av CMV-cellmedierad immunitet (CMV-CMI), bestämd med en peptidbaserad enzymbunden immunospot (ELISPOT) CMV-analys, som kan identifiera patienter som riskerar klinisk signifikant CMV-infektion (CS-CMVi).

CS-CMVi definierades som CMV-viremi och/eller sjukdom som krävde antiviral terapi. I denna prospektiva multicenterstudie utvärderades CMV-CMI varannan vecka från pretransplantationsperioden till 6 månader efter transplantation hos

241 allo-HCT-patienter med positivt CMV-serostatus. CS-CMVi inträffade hos 70 patienter (29 %). CMV-CMI var låg hos patienter som drabbades av CS-CMVi (94 %), medan de som hade hög CMV-CMI var mindre benägna att insjukna i CS-CMVi ($p < 0,0001$). Patienter med CS-CMVi hade högre dödlighet av alla orsaker ($p = 0,007$), särskilt de med låg CMV-CMI ($p = 0,035$). I multivariat-analys var CMV-CMI, kön, ras, ATG och steroidanvändning oberoende prediktorer för CS-CMVi, och tiden från transplantation till engraftment

var den enda prediktorn för dödlighet. Mätning av CMV-CMI med användning av en ny ELISPOT-analys skulle kunna vara användbart kliniskt för att övervaka allo-HCT-patienter och skilja mellan de som riskerar att utveckla CS-CMVi, och kräva antiviral profylax eller terapi, och de som är skyddade (Chemaly RF et al. Cytomegalovirus (CMV) Cell-Mediated Immunity and CMV Infection After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: The REACT Study, Clin Infect Dis. 2020 Feb 20, Epub ahead of print).

Lisa Swartling (Stockholm) studerar Hepatit E-virus (HEV) som kan orsa-

ka kronisk infektion och levercirrhos hos immunkomprometterade indi-

vider. Frekvensen och den kliniska betydelsen av HEV studerades retro-

spektivt i en kohort av 236 svenska patienter som genomgått allogent HSCT. I blodprover som samlades in 6 månader efter HSCT identifierades HEV RNA hos 8/236 patienter (3,4 %), och 11/236 patienter (4,7 %) hade detekterbara anti-HEV IgG och/eller IgM, varav åtta var HEV RNA negativa. Två av patienterna med positivt HEV-RNA dog med pågående tecken på hepatit: en av akut lever- och multipelorgansvikt,

den andra av orelaterade orsaker. De återstående sex patienterna med HEV-RNA hade rensat infektionen 7-24 (median 8,5) månader efter HSCT. HEV-infektion associerades med förhöjt ALAT 6 månader efter HSCT (OR 15, 1,3-174, $p = 0,03$). Aktiv GVH sjukdom i levern 6 månader efter HSCT sågs hos 3/8 (38 %) patienter med HEV RNA, men var inte signifikant associerad med HEV-infektion. Sammanfattningsvis är

HEV-infektion en viktig differentialdiagnos hos patienter med förhöjda leverenzymerna efter HSCT. Även om spontan clearance var vanligt kan det kliniska förloppet vara allvarligt (Hepatitis E virus is an infrequent but potentially serious infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients, Bone Marrow Transplant. 2020 Feb 18, Epub ahead of print)

KLL och Lymfom

Panagiotis Baliakas (Uppsala) och flera andra svenska forskare har intresserat sig för komplex karyotyp (CK) identifierad med kromosomanalys (CBA) som har visat prognostiskt värde vid KLL. Genomiska matriser erbjuder högupplösta genomövergripande detektering av kopia-nummer förändringar (CNA) och kan därför vara väl rustade att detektera närvaron av en CK. För att ytterligare bestämma den kliniska användbarheten av genomiska matriser för CNA-bedömning vid KLL-diagnostik analyserades retrospektivt

2293 arrayer från 13 diagnostiska laboratorier enligt fastställda standarder. CNA hittades utanför regioner som fångats av CLL FISH-prober hos 34 % av patienterna, och flera av dem inklusive vinster på 8q, deletion av 9p och 18p ($p < 0,01$) kopplades till dåligt resultat efter korrigering för flera tester. Patienter ($n = 972$) kunde delas in i tre distinkta prognostiska undergrupper baserat på antalet CNA. Endast hög genomisk komplexitet (hög-GC), definierad som ≥ 5 CNA, framträdde som en oberoende negativ prognostisk faktor

vid multivariatanalys för tid till första behandling (HR: 2,15, 95 % CI: 1,36-3,41; $p = 0,001$) och total överlevnad (HR: 2,54, 95 % CI: 1,54-4,17; $p < 0,001$; $n = 528$). Genomiska matriser upptäckte fler kromosomavvikelser och gav minst lika bra riskstratifiering jämfört med samtidig analys av konventionell kromosomanalys hos 122 patienter (Leeksma AC et al. Genomic arrays identify high-risk chronic lymphocytic leukemia with genomic complexity: a multi-center study, Haematologica. 2020 Jan 23 Epub ahead of print).

Peter Johansson (Göteborg) har koordinerat en studie i syfte att undersöka risken för höftfraktur hos patienter med lymfom jämfört med hela den svenska befolkningen. Risken för höftfraktur bestämdes i en retrospektiv befolkningsgruppstudie av vuxna svenska lymfompatienter ($n = 37\,236$), diagnostiserade 1995-2015, och jämfördes med hela den svenska befolkningen under samma period. Förekomsten av höftfraktur hos lymfompatienter var högre hos kvinnor än hos män, ökade med ålder och minskade med kalender-

året, vilket också visats i den totala befolkningen. 2,2 % av männen och 4,7 % av kvinnorna med lymfom fick en höftfraktur. För den totala gruppen av kvinnor var HR 1,19 (95 % CI 1,11-1,28) och för män var riskkvoten 1,06 (95 % CI 0,97-1,17) jämfört med den svenska befolkningen. HR för höftfraktur (2016) var 2,80 (95 % CI 1,20-6,53), 2,04 (95 % CI 1,30-3,20), 1,56 (95 % CI 1,1-2,01), 1,08 (95 % CI 0,89-1,30), och 1,07 (95 % CI 0,92-1,25) hos kvinnor i åldern 40, 50, 60, 70 respektive 80 år. Motsvarande siffror för män var

inte signifikanta 2016. Ogifta män med lymfom hade två gånger högre risk för höftfraktur (HR 2,02 95 % CI 1,63-2,50) jämfört med gifta män. Patienter med lymfom hade således en ökad risk för höftfraktur, särskilt yngre kvinnor och ogifta män. Förekomsten av höftfraktur sjunker med kalenderår hos lymfompatienter och hela den svenska befolkningen (Increased Risk of Hip Fracture in Patients with Lymphoma, a Swedish Population Study of 37,236 Lymphoma Patients, Calcif Tissue Int. 2020 Mar 13, Epub ahead of print).

Sara Ekberg (Stockholm) är författare av Svenska lymfomgruppens systematiska presentation av tidsmässiga trender i absolut antal förekommande patienter med NHL-subtyper, kopplat till trender i förekomst, överlevnad och mortalitet. Patienter som diagnostiserades 2000-2016 identifierades i det nationella svenska lymfomregistret. Incidens och dödlighet, relativ överlevnad och prevalens uppskattades för NHL totalt sett och för större kliniska

och morfologiska subtyper. Ökande incidens och förbättrad överlevnad har lett till en 47 % ökning av fem års prevalens av NHL totalt sett 2016 jämfört med 2004. En ökande prevalens observerades för alla undersökta undertyper under studieperioden, men särskilt för diffusa stora B-cellslymfom bland aggressiva subtyper (66 %) och marginalzonslymfom bland indolenta subtyper (135 %). Denna kraftiga ökning av NHL-prevalensen understryker be-

hovet av att utveckla och utvärdera alternativa uppföljningssystem för att använda resurser effektivt samtidigt som man fortfarande säkerställer optimal vård av lymfomöverlevande (Trends in the prevalence, incidence and survival of non-Hodgkin lymphoma subtypes during the 21st century - a Swedish lymphoma register study, Br J Haematol. 2020 Feb 17, Epub ahead of print).

Fredrik Ellin (Kalmar), **Tove Wästerlid** (Stockholm), **Karin Smedby** (Stockholm) och **Ingemar Lagerlöf** (Linköping) har medverkat i en internationell studie av icke-ende-miskt Burkitt-lymfom (BL), var syfte var att undersöka behandlingsresultat, förlust av livstid och återfallsrisk hos vuxna BL-patienter som behandlades med intensiv immunokemoterapi. Studien var retrospektiv och utnyttjade klinik- och befolkningsba-

serade register från sex länder. 264 patienter identifierades, medianåldern var 47 år och majoriteten hade sjukdom i avancerat stadium och förhöjt LD. Behandlingsprotokoll var R-CODOX-M/IVAC (47 %), R-hyperCVAD (16 %), DA-EPOCH-R (11 %), R-BFM/GMALL (25 %) och andra (2 %) vilket gav en total svarsfrekvens på 89 %. Den tvååriga överlevnaden och överlevnad utan relaps eller död var 84 respektive 80 %. För

patienter med CR/CRU var återfallsrisken vid två år 6 % men minskade till 0,6 % för patienter som uppnådde 12 månaders relapsfri överlevnad efter remission (Jakobsen LH et al. Minimal relapse risk and early normalization of survival for patients with Burkitt lymphoma treated with intensive immunochemotherapy: an international study of 264 real-world patients, Br J Haematol. 2020 Feb 4, Epub ahead of print)

Eva Kimby (Stockholm) har medverkat i en multinationell analys av MYC-rearrangemang (MYC-R) som förekommer hos ungefär 10 % av DLBCL patienter och har förknippats med dålig prognos i många studier. Påverkan av MYC-R på prognosen kan påverkas av MYC-partnergenen (immunoglobulin [IG] eller en icke-IG-gen). En stor kohort av patienter studerades för att validera den prognostiska betydelsen av MYC-R (enkel-, dubbel- och trippel-hit-status) inom ramen för MYC-partnergenen. Studiekohorten inkluderade patienter med histologiskt bekräftad DLBCL-morfologi härrörande

från stora prospektiva studier och patientregister i Europa och Nordamerika som behandlades enhetligt med rituximab plus CHOP eller liknande. FISH för MYC-, BCL2-, BCL6- och IG-tunga och lätta kedjelokaler användes och resultaten korrelerades med kliniska resultat. Totalt 5117 patienter identifierades varav 2383 (47 %) hade biopsimaterial tillgängligt för utvärdering av MYC-R. MYC-R såg hos 264 (11 %) och var associerat med en signifikant kortare progressionsfri och total överlevnad, med en stark tidsberoende effekt under de första 24 månaderna efter diagnosen. Den negativa

prognostiska effekten av MYC-R var endast tydlig hos patienter med en samtidig omarrangemang av BCL2 och/eller BCL6 och en IG-partner (riskförhållande, 2,4; 95 % CI, 1,6 till 3,6; $p < 0,001$). Diagnostiska strategier behövs för att identifiera denna högriskkohort, och riskjusterade terapeutiska tillvägagångssätt bör förfinas ytterligare (Rosenwald A et al. Prognostic Significance of MYC Rearrangement and Translocation Partner in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. J Clin Oncol. 2019;37:3359-3368).

Eva har också tillsammans med **Birgitta Sander** (Stockholm), **Magnus Hultdin** (Umeå) och **Christer Sundström** (Uppsala) deltagit i en immunofenotypisk undersökning av mikromiljön hos en kliniskt välkaraktäriserad prospektiv kohort av 154 behandlingsnaiva patienter med follikulärt lymfom (FL) i behov av behandling, som har behandlats med enbart rituximab eller en kombination av

rituximab och lenalidomid. Ett högt förhållande av CD4- till CD8-positiva T-celler ($p = 0,009$) och ökade mängder PD1 + tumörinfiltrerande T-celler ($p = 0,007$) var associerade med sämre progressionsfri överlevnad i hela kohorten. Intressant nog förlorade den prognostiska effekten av PD1 + T-celler och CD4/CD8-förhållandet sin betydelse i undergruppen som behandlades med R+lenalidomid. I den

senare gruppen var höga mängder av GATA3 + T-hjälparekvivalenter associerade med bättre progressionsfri överlevnad ($p < 0,001$; Menter T et al. Prognostic implications of the microenvironment for follicular lymphoma under immunomodulation therapy, Br J Haematol. 2020 Feb 3, Epub ahead of print).

KML

Johan Richter (Lund) har medverkat i European LeukemiaNet:s expertpanel för att kritiskt utvärdera och uppdatera rekommendationer för behandling av KML. De flesta patienter med kronisk fas (CP) har nu en normal livslängd. Ett annat mål är att uppnå ett stabilt djupt molekyllärt svar (DMR) och avbryta medicinering i syfte att uppnå behandlingsfri remission (TFR). Generiskt imatinib är den kostnadseffektiva initiala behandlingen

i CP. Olika kontraindikationer och biverkningar av alla TKI bör övervägas. Patientens riskstatus vid diagnosen bör bedömas med det nya EUTOS långsiktiga överlevnadsscore (ELTS). Övervakning av respons bör ske genom kvantitativ pcr när så är möjligt. En behandlingsändring rekommenderas när intolerans inte kan förbättras eller när molekyllära milstolpar inte uppnås. Mer än 10 % BCR-ABL1 efter 3 månader indikerar behandlingssvikt när det

bekräftas. Allogen transplantation är fortfarande ett terapeutiskt alternativ, särskilt för avancerad CML. TKI-behandling ska ej ges under graviditet. Avbrytande av behandling kan övervägas hos patienter med hållbar DMR med målet att uppnå TFR (Hochhaus A et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia, Leukemia. 2020 Mar 3, Epub ahead of print).

Stina Söderlund (Uppsala) studerar det faktum att KML patienter i djup molekyllär remission kan avbryta TKI-behandling med en behandlingsfri remission (TFR) på cirka 40-60 %. Vissa faktorer som påverkar möjligheten till TFR har beskrivits men bättre verktyg behövs för individuell prediktion av långsiktig TFR. Här användes två multiplexpaneler för att analysera totalt 162 olika plasmaproteiner från 56 patienter inkluderade i

TKI-stoppstudien EURO-SKI. Syftet var att identifiera möjliga plasmaproteinmarkörer för att förutsäga framgångsrikt TKI-avbrott och att utvärdera effekterna av TKI-avbrott på plasmaproteinprofiler. Inga proteinbiomarkörer som analyserades innan TKI-avbrott kunde tyvärr skilja ut relapspatienter från fall som inte återföll, men vissa plasmaproteiner skilde sig åt mellan patienter som återföll och de som förblev i TFR när de följdes över

tid. Sammanfattningsvis kunde plasmaproteinmarkörerna i denna studie inte förutsäga återfall efter avbrott av TKI men kan vara till nytta för att förstå de mekanismer som är involverade i underhåll av TFR (Plasma proteomics of biomarkers for inflammation or cancer cannot predict relapse in chronic myeloid leukaemia patients stopping tyrosine kinase inhibitor therapy, Leuk Res. 2020; 90:106310).

Koagulation

Eric Manderstedt (Kristianstad) studerar inversioner som involverar intron 22 (Inv22) av faktor VIII, som upptäcks hos cirka 45 % av alla svåra hemofili A-patienter. Diagnosen kompliceras av den stora storleken på ~ 9,5 kb int22h repeterad sekvens som genererar inversionerna. Olika PCR metoder används för närvarande diagnostiskt, men lider av låg PCR-effektivitet och är svåra att standardisera. I detta arbete studerades digital dropp-PCR med användning av "mile-post-analyser" för att undersöka arkiv-DNA-prover.

Detekteringen av länkningen som en funktion av det fysiska avståndet mellan loci undersöktes med användning av ett ankarlokus och "mile-post" lägen belägna på 1, 6, 12 och 15 kb avstånd från ankarlokus. Andelen länkade molekyler minskade med ökande avstånd mellan loci och visade 30-40 % kopplade molekyler för loci 12-15 kb från varandra. "Mile-post-analyser" specifika för vildtyp och kromosomer av typen Inv22 typ 1 och 2 designades och optimerades. Alla tre analyserna visade höga specificiteter och

känsligheter, med variationskoefficienter < 5 % för alla analyser. Analys av 106 patienter och 20 mödrar visade fullständig överensstämmelse med tidigare känd mutationsstatus. Analyssystemen är enligt författarna tekniskt enkla att utföra, mycket effektiva och robusta (Detection of F8 int22h inversions using digital droplet PCR and mile-post assays, J Thromb Haemost. 2020 Feb 7 Epub ahead of print).

MDS

Eva Hellström-Lindberg (Stockholm) har medverkat i en registreringsstudie av luspatercept, ett rekombinant fusionsprotein som binder transformerande tillväxtfaktor β superfamij ligander för att reducera SMAD2 och SMAD3 signalering. I en dubbelblind, placebokontrollerad, fas 3-studie, randomiserades patienter med mycket låg-risk, låg-risk eller intermediär-risk MDS med ringsideroblaster som hade fått regelbundna blodtransfusioner till antingen luspatercept (i en dos av 1,0 upp till 1,75 mg per kilo kroppsvikt) eller placebo, administrerat

subkutant var tredje vecka. Primär endpoint var transfusionsberoende under 8 veckor eller längre under vecka 1-24, och sekundär endpoint var transfusionsberoende under 12 veckor eller längre, bedömd under både veckorna 1-24 och 1-48. 229 patienterna ingick, 153 behandlade med luspatercept och 76 med placebo; patienternas egenskaper vid randomisering var balanserade. Transfusionsberoende under 8 veckor eller längre observerades hos 38 % av patienterna i luspaterceptgruppen, jämfört med 13 % i placebogruppen ($p < 0,001$). En

högre andel patienter i luspaterceptgruppen än i placebogruppen uppfyllde sekundära endpoint, 28 mot 8 % för vecka 1-24 och 33 mot 12 % för vecka 1-48 ($p < 0,001$ för båda jämförelserna). De vanligaste biverkningarna i samband med luspatercept inkluderade trötthet, diarré, asteni, illamående och yrsel. Förekomsten av biverkningar minskade med tiden (Fenaux P et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes, N Engl J Med. 2020;382:140-151). Studier av luspatercept vid MDS utan ringsideroblaster pågår.

Eva har också deltagit i en registerstudie vars syfte var att bedöma effekten av järncheleringsterapi (JKT) på överlevnad och hematologisk förbättring hos MDS-patienter med

låg-risk i det europeiska MDS-registret. Man jämförde chelerade patienter med en modern, icke-chelerad kontrollgrupp inom det europeiska MDS-registret, som uppfyllde kri-

terierna för att starta järnchelering. En Cox proportionell riskmodell användes för att utvärdera överlevnad (OS), och där mottagandet av chelering analyserades som en tidsva-

rierande variabel. Dessutom jämfördes chelerade och icke-chelerade patienter med användning av en anpassad modell (propensity-score). Av 2200 patienter fick 224 järnchelering. Riskförhållandet och 95 % konfidensintervall för OS för chelerade patienter, justerat för ålder, kön, komorbiditet, performance status, kumulativa RBC-transfusioner, IPSS-R och närvaro av ringsideroblaster, var 0,50 (0,34 -0,74). Pro-

ensity score analysen matchad för ålder, kön, land, RBC-transfusionsintensitet, ferritinnivå, komorbiditet, performance status och IPSS-R, och dessutom korrigerad för kumulativa RBC-transfusioner och närvaro av ringsideroblaster, visade en signifikant förbättrad OS för chelerade patienter med ett riskförhållande på 0,42 (0,27-0,63) jämfört med icke-chelerade patienter. Upp till 39 % av de chelerade patienterna nådde ett

erytroid svar. Sammanfattningsvis antyder resultaten att järnchelering kan förbättra OS och hematopoes hos transfunderade lågrisk MDS-patienter (Hoeks M et al. Impact of treatment with iron chelation therapy in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes participating in the European MDS registry, Haematologica 2020 105: 640-651).

Eva och medarbetare i **International Working Group for the Prognosis of Myelodysplastic Syndromes (IWG-PM)** har studerat en grupp av de cirka hälften av MDS-patienter som bär somatiska mutationer i spliceosomgener. SF3B1 som är den vanligaste mutationen identifierar ett tillstånd som kännetecknas av ringsideroblaster, ineffektiv erytropoes och indolent kliniskt förlopp. En stor mängd data stödjer ett erkännande av SF3B1-muterad MDS som en distinkt klinikopatologisk entitet. Baserat på IWG-PM:s föreslår gruppen följande diagnostiska kriterier för SF3B1-muterad MDS; (i) cytopeni definierat som standardiserade hematologiska värden; (ii) somatisk

SF3B1 mutation; (iii) morfologisk dysplasi (med eller utan ringsideroblaster); (iv) benmärgsblaster < 5% och perifera blodblaster <1%. Vissa samtidigt upptäckta genetiska lesioner representerar exklusionskriterier för den föreslagna entiteten; (i) "poor risk" genetiska särdrag, inklusive monosomi 7, inv (3) eller avvikelser i kromosom 3q26, resulterande i avvikande genfusioner och överuttryck av EVI1 och komplex karyotyp (≥ 3 kromosomavvikelser); (ii) samtidigt förekommande mutationer i RUNX1 och/eller EZH2. Hos patienter med klonal cytopeni av obestämd betydelse (CCUS) är SF3B1-mutation nästan alltid förknippad med efterföljande

utveckling av overt MDS med ringsideroblaster, vilket antyder att denna genetiska skada ger presumptivt bevis på MDS vid ihållande oförklarlig cytopeni. Diagnos av SF3B1-muterad MDS har således betydande kliniska implikationer när det gäller riskprognostisering och terapeutiskt beslutsfattande. Tillståndet har en relativt god prognos och kan också svara på luspatercept med upphört transfusionsbehov (Malcovati L et al. SF3B1-mutant myelodysplastic syndrome as a distinct disease subtype - A Proposal of the International Working Group for the Prognosis of Myelodysplastic Syndromes (IWG-PM), Blood, April 29 2020 E-pub ahead of print).

MPN

Björn Andreasson (Uddevalla) har evaluerat patienter med PV, som övergripande har en gynnsam prognos, men där sjukdomens progression är mycket heterogen. Syftet med denna studie var att identifiera genmutationer som kan användas tillsammans med kliniska data som prognostiska markörer för att vägleda behandlingsbeslut hos PV-patienter. En välkaraktäriserad WHO-

definierad kohort av PV-patienter användes. Kliniska data och blodvärden utvärderades och en myeloid sekvenseringspanel användes för att screena för ytterligare mutationer förutom de diagnostiska JAK2 V617F- och JAK2-exon 12-mutationerna. Hos 78 % av PV-patienterna detekterades minst en mutation i tillägg till JAK2 V617F. Ytterligare mutationer i gener som kodade för epigenetiska mo-

difierare, som TET2, DNMT3A och ASXL1, var vanligast. När de analyserades i förhållande till total överlevnad var mutationer i ASXL1 signifikant associerade med försämrad överlevnad. I ett försök att få prognostisk vägledning hos ett större antal patienter kombinerades närvaron av ASXL1-mutationer med ålder och vaskulära komplikationer före diagnos. Baserat på dessa data kunde

man definiera tre riskgrupper som förutspådde överlevnad. Poängen beräknades enligt följande: ASXL1-mutation vid diagnos, vaskulära komplikationer före diagnos och ålder > 70 år vid diagnos gav vardera en poäng. Låg risk patienter hade ingen

av dessa riskfaktorer (0 poäng), intermediärrisk innebär en av riskfaktorerna (1 poäng) och hög risk med två eller tre av riskfaktorerna (2-3 poäng). Den beräknade 10-åriga överlevnaden i gruppen med låg risk var 80 %, i gruppen med intermediärrisk

49 % och i gruppen med hög risk 11 % ($p < 0,001$; ASXL1 mutations, previous vascular complications and age at diagnosis predict survival in 85 WHO-defined polycythaemia vera patients, Br J Haematol. 2020 Feb 17, Epub ahead of print).

Myelom

Piotr Kozlowski (Örebro) har intresserat sig för hemolys, en sporadiskt rapporterad, men potentiellt allvarlig biverkning av proteasomhämmaren carfilzomib. Det utfördes en retrospektiv, singelcenterstudie av förekomsten av hemolys hos patienter som behandlades med carfilzomib, baserat huvudsakligen på efterföljande haptoglobinnivåer. Patienterna diagnostiserades med myelom ($n = 20$), AL-amyloidosis ($n = 3$) och light chain disease ($n = 1$). Carfilzomib-

behandling initierades efter en median av 3 (intervall: 1-7) terapilinjer. Haptoglobinnivåer var normala/ökade innan, undertrycktes generellt under och normaliserades efter behandling med carfilzomib. Mycket lågt haptoglobin ($<0,1$ g/L) vilket antyder närvaro av hemolys observerades hos 16 av 24 (67 %) patienter under behandling med carfilzomib. Hemolysen var mild hos 11 av 16 (69 %) patienter, medan 5 av 16 (31 %) krävde transfusion. Svår

hemolys förklarad av trombotisk mikroangiopati (TMA) noterades hos en patient som dog av komplikationen. Mekanismerna var oklara hos de återstående 15 patienterna. Hemolys var alltså förvånansvärt vanlig men mestadels mild under behandling med carfilzomib (Carfilzomib-induced hemolysis is noticeably common but rarely shows features of thrombotic microangiopathy: A retrospective study, Eur J Haematol. 2020 Mar 1, Epub ahead of print).

Samarbetet mellan svenska myelomforskare som **Ola Landgren** (New York), **Ingemar Turesson** (Malmö) och **Magnus Björkholm** (Stockholm) och **Sigurdur Kristinsson** (Island) fortsätter att ge frukt. Syftet med denna studie var att utvärdera effekten av frakturer på överlevnad vid MM med hjälp av data från patienter diagnostiserade i Sverige under åren 1990–2013. En Cox-regressionsmodell användes för att jämföra överlevnad hos patienter med och utan fraktur vid diagnos av MM, och en annan Cox-modell

användes med fraktur som en tidsberoende variabel för att bedöma effekten av fraktur på överlevnad efter diagnos. Resultaten justerades för ålder, kön, diagnosår och tidigare frakturer. Totalt 14013 patienter diagnostiserades under studien, varav 1133 (8,7 %) diagnostiserades med fraktur vid MM diagnos och 3235 (23,1 %) efter diagnos. Patienter med fraktur vid diagnos hade en signifikant ökad risk för dödsfall ($HR = 1,28$; 95 % konfidensintervall: 1,19-1,37). Dödsrisken ökade signifikant hos patienter med fraktur efter

diagnos (2,00; 1,90-2,10). Effekterna av frakturer på överlevnaden förändrades inte signifikant mellan de två kalenderperioderna 1990-1999 och 2000-2013 (0,98; 0,89-1,08). Denna stora studie visar således att MM-patienter med frakturer har en signifikant ökad risk att dö jämfört med de utan frakturer, vilket betonar vikten av att förebygga bensjukdom vid multipelt myelom (Thorsteinsdottir S et al. Fractures and survival in multiple myeloma: results from a population-based study, Haematologica. 2019 Dec 2 Epub ahead of print).

Ola och **Malin Hultcrantz** mfl medarbetare på Memorial Sloan Kettering presenterar en sekven-

seringspanel (NGS) utformad för att identifiera rearrangemang som involverar IGH-lokus, fokala kopie-

nummer avvikelser, samt frekvent muterade gener vid MM i en enda analys. Gruppen har sekvenserat

154 patienter med plasmacellssjukdom och utförde en jämförelse med resultaten från konventionella kliniska analyser, d.v.s. FISH och SNP mikroarray. NGS-panelen hade hög känslighet (> 99 %) och specificitet (> 99 %) för detektion av IGH-trans-

lokationer och relevanta kromosomala vinster och förluster. Dessutom kunde analysen fånga nya genomiska markörer associerade med dåligt resultat, såsom bi-alleliska händelser involverande TP53. Sammanfattningsvis gör detta tillvägagångssättet

mycket lämpligt för klinisk tillämpning (Yellapantula V et al. Comprehensive detection of recurring genomic abnormalities: a targeted sequencing approach for multiple myeloma, Blood Cancer J. 2019 Dec 11;9(12):101).

Ulf-Henrik Mellqvist

(Borås) har deltagit i en fas 1-2-studie av melflufen och dexametason hos patienter med relaps av och refraktärt myelom vid sju centra i USA och Europa. Patienterna hade fått två eller flera tidigare behandlingslinjer (inklusive lenalidomid och bortezomib), var refraktära mot sin sista terapilinje, och hade ECOG score 2 eller mindre. Patienter inkluderades mellan juli 2013 och december 2016, 23 patienter i fas 1 och 58 i fas 2. I fas 2 gavs 45 patienter en kombination av melflufen plus dexametason och 13 patienter fick melflufen som enda medel. I fas 1 var den fastställda maximalt tolererade

dosen 40 mg melflufen i kombination med dexametason. Inga dosbegränsande toxiciteter observerades i de första tre doskohorterna (15 mg, 25 mg och 40 mg). Den testade kohorten med högsta dos (55 mg) överskred den maximalt tolererade dosen eftersom fyra av sex patienter uppvisade neutropeni av grad 4 medan trombocytopeni av grad 4 också förekom hos tre av dessa patienter. I fas 2 uppnådde patienter som behandlades med kombinationsterapi en total svarsfrekvens på 31 % (14 av 45 patienter) och en klinisk nytta hos 49 % (22 av 45) bland alla behandlade. Motsvarande siffror var 41 % (14 av 34) och 6 %

(22 av 34) i den effektivitetsutvärderade populationen. Bland de 45 patienterna som fick melflufen plus dexametason under fas 2 var de vanligaste biverkningarna av grad 3-4 kliniskt hanterbar trombocytopeni (62 %) och neutropeni (58 %), medan icke-hematologisk toxicitet var sällsynt. 24 allvarliga biverkningar rapporterades hos 17 av 45 patienter (38 %), oftast lunginflammation (11 %). Det noterades tre dödsfall från biverkningar inom 30 dagar efter behandling som eventuellt var relaterade till behandling: en i 25 mg kohorten i fas 1 (på grund av bakterieremi) och två i fas 2 kombinationskohorten

(en på grund av neutropen sepsis och en på grund av E coli sepsis), var och en i samband med progressiv sjukdom. Författarna drar slutsatsen att denna behandling är genomförbar och stödjer initieringen av ytterligare kliniska studier av melflufen, både i kombination med dexametason samt i triplettregimer med ytterligare klasser av läkemedel (Richardson PG et al. Melflufen plus dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma (O-12-M1): a multicentre, international, open-label, phase 1-2 study, Lancet Haematol. 2020 Mar 23, Epub ahead of print).

Hareth Nahi (Stockholm) är andreförfattare av artikeln om COLUMBA studien där man testade non-inferiority av subkutant daratumumab mot iv daratumumab. I denna pågående öppna multicenterstudie rekryterades vuxna patienter om de hade bekräftat återfall eller refraktärt myelom. Patienterna hade fått åtminstone tre tidigare behandlingslinjer, inklusive

en proteasominhibitor och ett immunmodulerande läkemedel, eller var dubbel refraktära mot både en proteasominhibitor och ett immunmodulerande läkemedel. De stratifierades på basis av kroppsvikt (<65 kg, 66-85 kg, > 85 kg), tidigare terapilinjer (< fyra mot > fyra) och myelom typ (IgG vs icke-IgG). Patienter fick 1800 mg daratumumab subkutant

tillsammans med 2000 U/ml rekombinant humant hyaluronidas eller 16 mg/kg intravenöst en gång i veckan (cykel 1-2), varannan vecka (cykel 3-6) och var fjärde vecka därefter tills progressiv sjukdom eller toxicitet. Co-primära endpoints var total respons och maximal koncentration (C_{trough}; cykel 3, dag 1 före dos). Mellan oktober 2017 och december 2018

screenades 655 patienter, av vilka 522 rekryterades. Tre patienter i den subkutana gruppen och en i den intravenösa gruppen fick ingen behandling och kunde inte utvärderas för säkerhet. Vid en median uppföljning på 7,5 månader uppfyllde total respons och C_{trough} de fördefinierade kriterierna för icke-underlägsenhet. Ett svar sågs hos 108 av

263 patienter (41 %) i den subkutana gruppen och 96 av 259 (37 %) i den intravenösa. Maximala Ctrough var 593 µg/ml (SD 306) i den subkutana gruppen och 522 µg/ml (226) i den intravenösa gruppen. De vanligaste biverkningarna av grad 3 och 4 var anemi (34 av 260 patienter som var utvärderade för

säkerhet i den subkutana gruppen och 36 av 258 patienter i den intravenösa gruppen), neutropeni (34 och 20) och trombocytopeni (36 och 35). Lunginflammation var den enda allvarliga biverkningen hos mer än 2 % av patienterna (3 % i den subkutana gruppen och 4 % i den intravenösa gruppen). Ett döds-

fall sågs i sc gruppen och 4 i iv gruppen. Subkutant daratumumab var således inte underlägset intravenös behandling med avseende på effekt och farmakokinetik och hade en förbättrad säkerhetsprofil. Dessa data torde kunna leda till ett godkännande av subkutant daratumumab, i så fall ett välkommet tillskott för

all vår dagvårdspersonal (Mateos MV et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CO-LUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial, Lancet Haematol. 2020 Mar 23, Epub ahead of print).

ALL-Together now

From Faber to Allison, all united in the race to remission
To relate their stories was Mukherjee's mission
They're killing the clones in their separate ways
With bullets, CARs and pegylated asparaginase

You've read them all. The papers and the protocols
A provincial haematologist to whom a new promise calls
For a united front for every young and curable case
We're relying on the pegylated asparaginase

Be not deterred by the frightening pace
Her fumbling fingers or paling face
Dwindling thrombocytes are but a transient phase
Keep up the pegylated asparaginase!

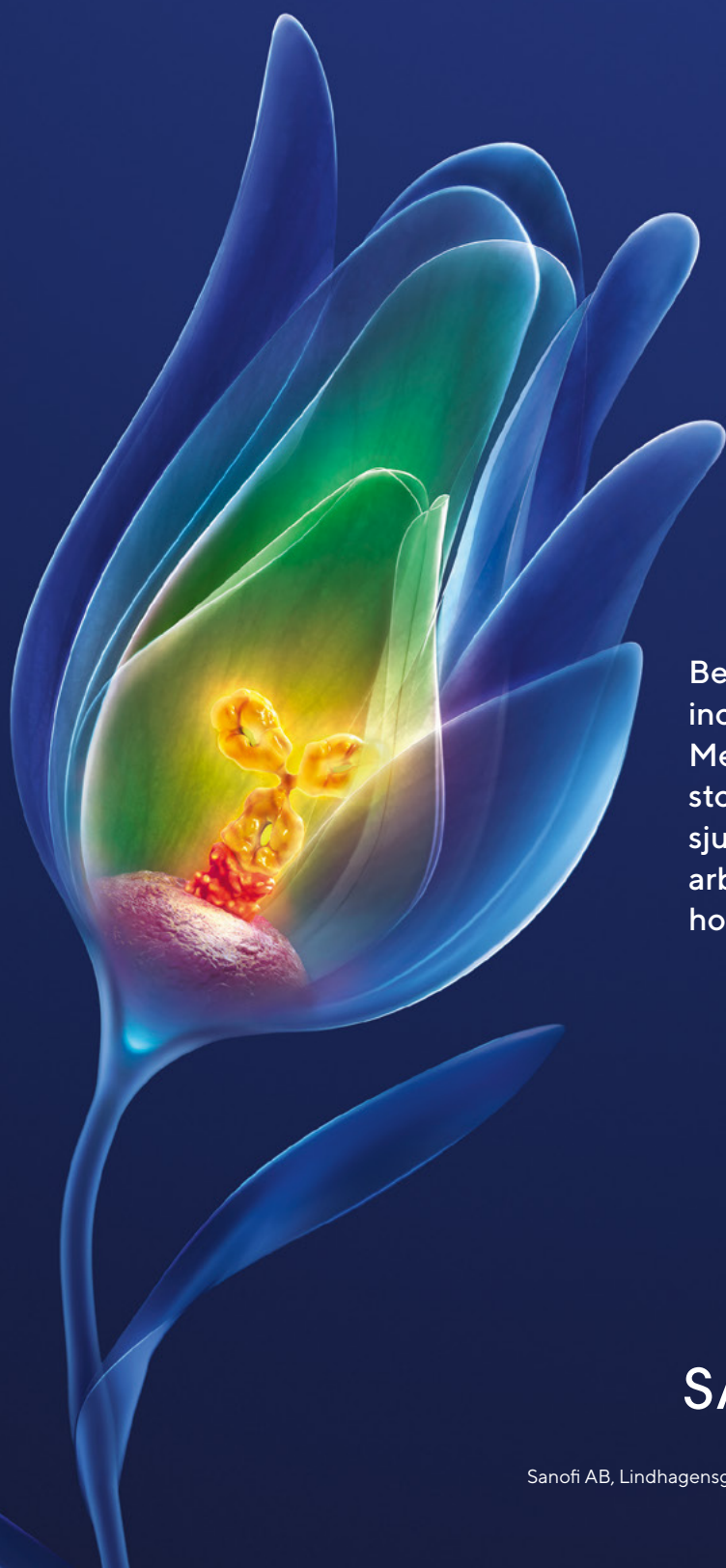
Sing it ALL-Together now!
(A secret password will tell you how)
Day one, day two, steroids and rasburicase
Fourteen times seven, send for the pegylated asparaginase

Yes, sing it ALL-together now!
The nurse, the daughter, the priest and the pauper
The poorest of all, is the atheist who prays
As her blood clots still the pegylated asparaginase

Treated and cured, yet in many ways
Defeated by the bullets, the CARs and the pegylated asparaginase

Janaki Brolin
April 2020

Möjligheterna för patienter med multipelt myelom är i ständig utveckling.



Betydande forskningsframsteg har gjorts inom multipelt myelom de senaste åren. Men behovet av fortsatt utveckling är stort då multipelt myelom idag är en sjukdom utan bot. Vi på Sanofi Genzyme arbetar för att ge patienter ytterligare hopp inför framtiden.

SANOFI GENZYME 

Sanofi AB, Lindhagensgatan 120, 104 25 Stockholm. Tel. 08-634 50 00. www.sanofi.com

Hematologiskt Kalendarium

Datum	Möte/Kongress	Plats
2020		
30/8-2/9	EBMT – virtuellt möte	
5-8/12	ASH	San Diego
2021		
14-17/3	EBMT	Madrid
5-8/5	Int conference MDS	Toronto
4-8/6	ASCO	Chicago
10-13/6	EHA	Wien
17-21/7	ISTH	Philadelphia
8-11/9	Int myeloma workshop	Wien
17-20/9	iwCLL	Krakow
6-7/10	SFH Fortbildningsdagar	Lund
3-7/12	ASH	?
Studiegruppsmöten		
2020		
17/9	Svenska myelomgruppen	Stockholm
28/10	Nordiska och svenska KML grupperna	Arlanda
4-5/11	Nordiska lymfomgruppen	Köpenhamn
12/11	Svenska MPN gruppen	Nya Karolinska
2021		
21-22/1	Svenska AML gruppen	Sigtuna
29-30/4	Nordiska MDS och MPN grupperna	Köpenhamn
ST-kurser		
2020		2021 (prel. kurs och vecka)
28-30/9	Cytostatika, Lund	Myeloisk patologi v. 4
2-4/11	MDS, Rosersbergs slott	AML v. 17
		Högmaligna lymfom v. 40

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

Gå gärna in på ASH hemsida <https://www.hematology.org/meetings> Hur många svenska hematologer känner du igen på bilden? Kul att Sverige dominerar startsidan för ASH olika möten.

Nya medlemmar

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

Ordinarie: Maysaa Abdulla, Akademiska sjukhuset, Annika Asklund, Skaraborgs Sjukhus Lidköping, Kristina Drott, SUS, Susanne Elvelin, Västerås, Marcus Fager Ferrari, SUS, Sofia Heyman, Sahlgrenska US, Malin Hultcrantz, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Jan Sjöberg, Karolinska US, Yen Phuong La, SUS Lund, Pernilla Olsson, Skaraborgs Sjukhus Lidköping, Ulrika

Orrhede, SUS, Richard Schnell, Centrallasarettet Växjö, Virginia Strineholm, US Örebro, Johan Sundberg, Akademiska sjukhuset.

Associerade: Karin Andersson, Bristol Myers Squibb, Pia Baumann, Takeda, Jenni Sjöberg, Sanofi Genzyme.

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



Instant emergency contact with medical colleagues worldwide.

The App for sub-specialist doctors, managing difficult cases, to establish instant and secure contact with colleagues worldwide. All medical sub-specialist fields will be included in the network. Put your emergency question to the specialist groups you choose, and you will be connected to doctors who are not in your regular network and who you would therefore have no way of finding.

Tobias Tree also connects doctors in remote places and disaster or conflict areas (RDC) with sub-specialists around the world. **Tobias Tree** is free of charge!

All highly specialized doctors will on occasion face unusual and serious cases where the treatment is not obvious. That's when Tobias Tree will help you find the colleagues who might have a solution. The Tobias Tree branches reach across the world. Leaves and buds are doctors and medical researchers. The App allows you to send alerts or urgent questions to specific groups of sub-specialists. Their relevant experiences and the latest findings will reach you in an instant.

Background: In 2014 my son Tobias, 22 years old, was diagnosed with APL (acute leukemia) and during a long struggle, that ended on October 18th 2016, he suffered several life-threatening complications.

During a month long period in intensive care when Tobias was struggling with a spontaneous bone marrow depression and the doctors didn't know what had caused the condition, I asked if the doctors couldn't just "send a question out into the world". The hesitant reply came back: "That is not really how it works." There and then my idea started taking shape.

Maybe at that moment, somewhere in the world, there was another patient like my son. Maybe other doctors were struggling with the same problem. Maybe there was already a totally fresh experience and even a cure! The fact was however, that this knowledge wouldn't be searchable until a possible case study was published or, at least not, before the next international conference. This might take years. That is not how it ought to be in our highly developed and connected world.

Tobias and I often talked about my idea and he encouraged me to make it a reality. He said that if someone else could at least benefit from all he went through, then his suffering wouldn't be totally in vain.

For me it is a matter of course that I will spend the rest of my life making sure Tobias Tree grows and flourishes so that it may save lives. That was the promise I made to my son.

We are now very close to the first launch of Tobias Tree. This will be done among 1-200 hematologists and neurologists. Be a part of the network from day one! Please forward this to your colleagues, at home and abroad. You are all warmly welcome!

For more information or to sign up, please send an e-mail to michael.kaufmann@tobiastree.org or call +46 70 939 33 00.

Our new website www.tobiastree.org will be launched together with the App.

Please join Tobias Tree. We need you and you need us. Together we can save lives!



**Tobias Tree
Foundation**

Secretary General
Michael Kaufmann
michael.kaufmann@tobiastree.org
(+46) 70-939 33 00
www.tobiastree.org

Svensk Förening för Hematologi utlyser 5 Resestipendium á 15.000 kronor

Stipendierna vänder sig till forskningsaktiva läkare (även ST) som vill medverka på ASH eller likvärdig kongress. Sökande med eget abstract kommer att prioriteras. Ansökningsformulär finns på hemsidan www.sfhem.se/aktuella_stipendier.

Ansökan skall fyllas i senast den 14 augusti 2020.

Utnyttjande av stipendiet skall ske inom ett år efter beviljandet.

Vem kan söka?

SFH:s styrelse har beslutat om en ökad satsning på fortbildning av specialister och ST-läkare. Stipendiet vänder sig därför till medlemmar i SFH som är kliniskt verksamma som hematolog oavsett tjänsteort.

Frågor ställs till: per-ola.andersson@vgregion.se eller martin.jadersten@sll.se.

Stipendiekommittén består av styrelsen för Svensk förening för hematologi. Utsedda stipendiater kommer att meddelas skriftligen snarast efter ansökningstidens utgång.

Som motprestation förväntas en kort reserapport (1 A4 sida) med stipendiatens viktigaste intryck från kursen/kongressen. Rapporter publiceras i OHE.



IMBRUVICA® (ibrutinib) Nu tillgänglig som tablett

Den nya IMBRUVICA-tabletten innebär att patienten endast behöver ta **en tablett, en gång om dagen**, istället för de tre eller fyra kapslar som tidigare ordinerats i förhållande till indikation.¹

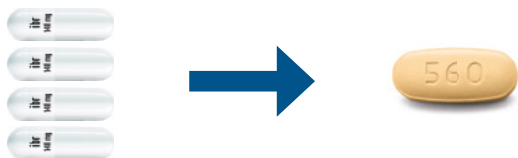
För patienter med KLL eller WM



3 x kapslar
totalt 420 mg ibrutinib
en gång om dagen

1 x ny tablett
420 mg ibrutinib
en gång om dagen

För patienter med MCL



4 x kapslar
totalt 560 mg ibrutinib
en gång om dagen

1 x ny tablett
560 mg ibrutinib
en gång om dagen*

De tabletter som visas på bilderna är ej skalenska.

* 560 mg tabletten tillhandahålls ej för närvarande.

Dosjustering

Ytterligare doser (140 mg samt 280 mg) finns tillgängliga för att genomföra dosjustering.¹ För mer information om dosjustering vänligen se produktresumén på www.fass.se.

Kontroll över sin egen medicinering

Den nya förpackningen med veckodagar ger patienten möjlighet att snabbt se om denne har tagit sin medicin.²



Referenser: 1. Imbruvica SPC 2019/12 2. Imbruvica bipacksedel

IMBRUVICA® (ibrutinib)

Proteinkinashämmare. ATC kod: L01XE27. Receptbelagt (Rx).

Beredningsform och styrka:

Kapsel: Vit, ogenomskinlig, hård kapsel, 22 mm lång, märkt med "ibr 140 mg" i svart bläck. Varje kapsel innehåller 140 mg ibrutinib.

Tablett:

140 mg filmdragerade tabletter

Gul-gröna till gröna runda tabletter (9 mm) präglade med "ibr" på ena sidan och "140" på andra sidan.

280 mg filmdragerade tabletter

Lila avlånga tabletter (15 mm långa och 7 mm breda) präglade med "ibr" på ena sidan och "280" på andra sidan.

420 mg filmdragerade tabletter

Gul-gröna till gröna avlånga tabletter (17,5 mm långa och 7,4 mm breda) präglade med "ibr" på ena sidan och "420" på andra sidan.

Indikationer: IMBRUVICA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL). IMBRUVICA som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL). IMBRUVICA som monoterapi eller i kombination med bendamustin och rituximab (BR) är indicerat för behandling av vuxna patienter med KLL som har fått minst en tidigare behandling. IMBRUVICA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått

minst en tidigare behandling, eller som första linjens behandling hos patienter som är olämpliga för immunkemoterapi. IMBRUVICA i kombination med rituximab är indicerat för behandling av vuxna patienter med WM.

Dosering och administreringssätt: Rekommenderad dos för behandling av MCL är 560 mg (fyra kapslar) en gång dagligen. Rekommenderad dos för behandling av KLL, antingen som monoterapi eller i kombination, är 420 mg (tre kapslar alt en tablett) en gång dagligen. Rekommenderad dos för behandling av WM är 420 mg (tre kapslar alt en tablett) en gång dagligen. Behandlingen ska fortsätta till sjukdomsprogression eller tills den inte längre tolereras av patienten.

Varningar och försiktighet: Fall av hepatit B-virus (HBV) reaktivering har rapporterats hos patienter som får IMBRUVICA och därför ska patienter testas för HBV-infektion innan behandling med IMBRUVICA påbörjas. Samtidig användning av IMBRUVICA och läkemedel som kraftigt eller måttligt hämmar CYP3A4 kan öka exponeringen för ibrutinib och starka CYP3A4 hämmare bör undvikas.

Kontraindikationer: Användning av medel som innehåller johannesört är kontraindicerat hos patienter som behandlas med IMBRUVICA.

Trafikvarning: Trötthet, yrsel och asteni har rapporterats hos en del patienter som tagit IMBRUVICA och bör beaktas vid bedömning av en patients förmåga att framföra fordon eller använda maskiner.

För fullständig produktinformation och aktuellt pris se www.fass.se. Läkemedlet ingår i förmånen för KLL (F), som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller en genmutation; TP53-mutation. Datum för senaste översyn av SPC 2019/12.

IMBRUVICA® har utvecklats i samarbete med Pharmacyclics. Janssen-Cilag AB innehar godkännande för försäljning och Janssen-Cilag AB är ansvarig redaktör av detta dokument.

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