



Hjemmeside bringer individuel kræftbehandling et skridt nærmere

Ny hjemmeside kan på få sekunder beregne sandsynligheden for et lægemiddels effekt hos patienter med lymfekræft. Systemet bag er udviklet af forskere ved hæmatologisk forskningsafsnit på Aalborg Universitetshospital.

Af **Jakob Schultz**

En hjemmeside og få museklik.

Andet kræves der i princippet ikke, for at læger fremover kan få en detaljeret analyse af en patients kræftsygdom med kvalificerede bud på, hvilke lægemidler der er bedst at benytte til den enkelte patients sygdom.

Dermed kan den bedste behandling til hver patient sættes i gang hurtigt. Sådan er det ikke i dag.

»I dag behandler vi efter 'one size fits all'-konceptet eller gætter og forsøger os frem ved tilbagefald. Systemet udvikles som et nyt diagnostikum, der identificerer de enkelte patienter med kræft, som specifikke lægemidler ikke virker på,« siger klinisk professor i hæmatologi ved Aalborg Universitetshospital, Hans Erik Johnsen, der mener, at værktøjet kan være en metode, der kan præcisere behandlingen yderligere og gøre den mere effektiv ved tilbagefald og resistens over for et lægemiddel.

Først til forskning

Systemet er gratis tilgængeligt for kræftforskere fra hele verden via hjemmesiden hemaClass.org. Indtil videre er det en prototype, men forskere kan indlæse deres egne prøvesvar i systemet og få sandsynlighedsvurderinger af kræfttype og resistens ud af systemet.

I første omgang skal prototypen kun bruges i forskningsøjemed.

På Aalborg Universitetshospital er Hæmatologisk Forskningsafsnit i gang med et forsøg for at undersøge, om det rent logistik er muligt at foretage individuelle genanalyser på kræftpatienter med tilbagefald af lymfekræft, og om svarene kan bruges i praksis. Her er værktøjet nyttigt, da en tilsvarende analyse ellers ville kræve timers arbejde af en statistiker eller en bioinformatiker.

»Systemet er det første af sin slags inden for hæmatologiske sygdomme og er primært designet til patienter

med kræfttyperne diffus storcellet B-lymfom og knoglemarvskræft. Men vi arbejder på at udvide værktøjet til også at omfatte andre store hæmatologiske kræftsygdomme,« siger Rasmus Froberg Brøndum, der er bioinformatiker og sammen med en gruppe af andre forskere fra Hæmatologisk Forskningsafsnit på Aalborg Universitetshospital har været med til at udvikle systemet.

Virker i praksis

Værktøjet er kulminationen på 10 års arbejde i den hæmatologiske forskningsenhed med udvikling af statistiske modeller for kræftcellers udviklingstrin og følsomhed eller resistens over for givne lægemidler baseret på deres genetiske profil.

»Vi ved, det virker på de patienter, vi har behandlet i de seneste år, og skal nu vise, at det også gælder fremtidens patienter,« siger Rasmus Froberg Brøndum, der på sigt forventer, at hjemmesiden kan føre til, at der kommer en mere individualiseret behandling inden for flere kræftformer.

»Det vil kunne hjælpe patienter med tilbagefald til hurtigere at få den medicin, der er mest virksom på lige netop deres kræftsygdom,« siger han.

Håb om implementering

Hans Erik Johnsen tror, at man fremadrettet vil kunne dokumentere, at metoden også fungerer i praksis.

»Vi har dokumenteret ideen og princippet i retrospektive data-analyser og fundet ud af, at vi kan identificere patienter med risiko for manglende effekt af lægemiddelbehandlingen. Vores idé er nu, at vi tror, det også kan dokumenteres fremadrettet med de behandlinger, vi har i dag. Hvis det sker, vil den nye metode kunne implementeres i daglig praksis med et tidsperspektiv på fem år,« siger Hans Erik Johnsen.



Vi ved, det virker på de patienter, vi har behandlet i de seneste år, og skal nu vise, at det også gælder fremtidens patienter

Rasmus Froberg Brøndum, bioinformatiker. Har været med til at udvikle systemet.

Perjeta® (pertuzumab) produktinformation

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se hvordan bivirkninger indberettes i pkt. 4.8 i produktresuméet for Perjeta. **Indikation:** Perjeta er i kombination med trastuzumab og docetaxel indiceret til voksne patienter med HER2-positiv, metastatisk eller lokalt recidiverende, ikke-resecerbar brystkræft, som ikke tidligere har fået anti-HER2-behandling eller kemoterapi for deres metastatiske sygdom. Perjeta er i kombination med trastuzumab og kemoterapi indiceret til neoadjuverende behandling af voksne patienter med HER2-positiv, lokalt avanceret eller inflammatorisk brystkræft eller brystkræft i et tidligt stadie, med høj risiko for tilbagefald. **Dosering og administration*:** Behandling med Perjeta bør kun initieres under supervision af læge med erfaring i administration af kræftlægemidler. Patienter, der behandles med Perjeta, skal have HER2-positiv-tumorstatus vurderet ved en valideret test. Anbefalet initiale start-dosis er 840 mg administreret som en 60 minutters intravenøs infusion, efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 420 mg over 30 til 60 minutter hver 3. uge. Patienter med metastatisk brystkræft skal behandles med Perjeta og trastuzumab indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Ved neoadjuverende behandling af brystkræft gives Perjeta i kombination med neoadjuverende trastuzumab og kemoterapi i 3 til 6 serier. Patienterne skal efter operation behandles med adjuverende trastuzumab for at gennemføre 1 års behandling. Ved den første dosis er den anbefalede infusionsvarighed 60 minutter. Hvis den første infusion er veltolereret, kan efterfølgende infusioner administreres over en periode på 30 til 60 minutter. En observationsperiode på 60 minutter anbefales efter første infusion. En observationsperiode på 30 til 60 minutter anbefales efter hver infusion af Perjeta og før påbegyndelse af en efterfølgende infusion af trastuzumab eller docetaxel. Perjeta og trastuzumab skal administreres sekventielt og må ikke blandes i den samme infusionspose. Perjeta og trastuzumab kan gives i vilkårlig rækkefølge. **Kontraindikationer:** Overfølsomhed overfor Perjeta eller overfor et eller flere af hjælpestofferne. **Bivirkninger*:** Øvre luftvejsinfektion, nasopharyngitis, paronykier, febril neutropeni (inklusive tilfælde med dødelig udgang), neutropeni, leukopeni, anæmi, overfølsomhed/anafylaktisk reaktion, infusionsreaktion/cytokin release syndrom, nedsat appetit, søvnløshed, perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati, hovedpine, svimmelhed, smagsforstyrrelser, øget tåresekretion, dysfunktion af venstre ventrikel (inklusive kongestiv hjerteinsufficiens), dyspnø, hoste, pleuraeffusion, interstitiel lungesygdom, diarré, opkastning, stomatitis, kvalme, obstipation, dyspepsi, alopeci, udslæt, neglesygdomme, kløe, tør hud, myalgi, ledsmerter, mucositis/slimhindeinflammation, smerter, ødem, pyreksi, træthed, asteni, kulderystelser. **Forsigtighedsregler*:** *Dysfunktion af venstre ventrikel (inklusive kongestiv hjerteinsufficiens):* Der er rapporteret fald i LVEF med lægemidler, der blokerer HER2-aktivitet, inklusive Perjeta. I det pivotale studie, CLEOPATRA hos patienter med metastatisk brystkræft, var Perjeta i kombination med trastuzumab og docetaxel ikke forbundet med øget forekomst af symptomatisk systolisk dysfunktion af venstre ventrikel (LVSD) eller LVEF-fald sammenlignet med placebo og trastuzumab og docetaxel. Ved neoadjuverende behandling (NEOSPHERE-studiet) var incidensen af dysfunktion af venstre ventrikel (LVD) højere i Perjeta-gruppen end hos dem, der ikke fik Perjeta. En øget incidens af LVEF-fald blev ligeledes observeret hos patienter behandlet med Perjeta i kombination med trastuzumab og docetaxel. LVEF forbedredes til $\geq 50\%$ hos alle patienter. Perjeta er ikke undersøgt hos patienter med LVEF-værdier $\leq 50\%$ inden behandling eller kongestiv hjerteinsufficiens (CHF) i anamnesen. LVEF skal vurderes, inden behandling med Perjeta påbegyndes og under behandling med Perjeta samt ved (hver 3. serie med metastatisk sygdom og hver 2. serie ved neoadjuverende behandling) for at sikre, at LVEF ligger inden for afdelingens normale grænser. For samtidig anvendelse af Perjeta og et antracyklin skal kardielle risikofaktorer nøje overvejes og afbalanceres mod den medicinske nødvendighed hos den enkelte patient. Der må forventes en højere risiko for kardiell toksicitet når Perjeta og antracykliner administreres samtidigt fremfor sekventielt baseret på de farmakologiske virkningsmekanismer, selvom dette ikke blev observeret i TRYPHAENA-studiet. *Infusionsreaktioner:* Der er observeret infusionsreaktioner i forbindelse med brug af Perjeta. Det anbefales derfor, at patienten observeres omhyggeligt under den første infusion med Perjeta, og 60 minutter efter infusionen er afsluttet, samt under efterfølgende infusioner, og 30-60 minutter efter infusionen er afsluttet. Hvis der opstår en signifikant infusionsreaktion, skal infusionshastigheden nedsættes eller infusionen afbrydes og relevant behandling administreres. Permanent seponering bør overvejes hos patienter med svære infusionsreaktioner. *Overfølsomhedsreaktioner/anafylaksi:* Patienter bør observeres omhyggeligt for overfølsomhedsreaktioner. Der er observeret svære overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, ved behandling med Perjeta. *Febril neutropeni:* Patienter, behandlet med Perjeta, trastuzumab og docetaxel, har højere risiko for at få febril neutropeni sammenlignet med patienter, behandlet med placebo, trastuzumab og docetaxel, især under de første 3 behandlingsserier. *Diarré:* Pertuzumab kan fremkalde svær diarré. I tilfælde af svær diarré bør en anti-diarré-behandling initieres og seponering af pertuzumab-behandling bør overvejes, hvis tilstanden ikke er forbedret. Når diarréen er under kontrol kan pertuzumab-behandling genoptages. **Graviditet eller amning*:** Kvinder i den fertile alder skal bruge sikker prævention, mens de er i behandling med Perjeta og 6 måneder efter den sidste dosis. Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Perjeta til gravide kvinder. Perjeta kan ikke anbefales under graviditet eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender prævention. Da humant IgG udskilles i human mælk, og da risikoen for absorption og skadelig virkning på spædbarnet er ukendt, skal det besluttes, om amning skal ophøre eller behandlingen seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til Perjeta-behandlingens fordele for moderen. **Interaktioner*:** Der er ikke set nogen farmakokinetiske interaktioner mellem Perjeta og trastuzumab eller mellem Perjeta og docetaxel i et sub-studie med 37 patienter i det randomiserede pivotale studie CLEOPATRA med metastatisk brystkræft. Fraværet af lægemiddelinteraktion blev bekræftet af farmakokinetiske data fra NEOSPHERE-studiet ved neoadjuverende behandling. Perjetas effekt på farmakokinetikken af de cytotoxiske lægemidler docetaxel, gemcitabin, erlotinib og capecitabin ved samtidig administration er undersøgt i fire kliniske studier. Der sås ingen tegn på farmakokinetisk interaktion mellem Perjeta og disse lægemidler. Perjetas farmakokinetik var i disse studier sammenlignelig med det, der var set i enkeltstof-studier.

Øget sikkerhedsovervågning for potentielle Perjeta-eksponerede graviditeter

- Perjeta bør undgås under graviditet. Der er begrænsede data for anvendelse af Perjeta hos gravide kvinder og sikker anvendelse af Perjeta under graviditet og amning er ikke påvist.
- Undersøg graviditetsstatus forud for opstart af Perjeta. Kvinder i den fødedygtige alder bør anvende effektiv prævention, mens de får Perjeta og i 6 måneder efter den sidste dosis Perjeta.
- Overvåg patienter, som bliver gravide under Perjeta-behandling eller inden for 6 måneder efter den sidste dosis Perjeta nøje for oligohydramnios.
- Hvis Perjeta anvendes under graviditet, eller hvis en patient bliver gravid under behandling med Perjeta eller inden for 6 måneder efter den sidste dosis Perjeta, skal dette straks rapporteres til Roche a/s, Att. Drug Safety, Industriholmen 59, 2650 Hvidovre, tlf: 36 39 99 99 Fax: 36 39 99 30 e-mail: denmark.drug_safety@roche.com.
- Der vil blive anmodet om yderligere oplysninger i løbet af en Perjeta-eksponeret graviditet og det første år af barnets liv. Dette vil gøre det muligt for Roche at opnå bedre forståelse af sikkerheden ved Perjeta samt sikre relevante oplysninger til sundhedsmyndigheder, behandlere og patienter.

Udleveringsgruppe: BEGR, Pakninger: koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholdende Perjeta (pertuzumab), hætteglas á 420 mg, V.nr. 574423. For dagsaktuelle priser henvises til www.medicinpriser.dk

*Disse afsnit er forkortet i forhold til det af Sundhedsstyrelsen godkendte produktresumé. Produktresuméet kan vederlagsfrit rekvireres hos Roche a/s, Industriholmen 59, 2650 Hvidovre, tlf. 36 39 99 99.

Dato for opdatering: .17.10.2016. SmPC dato: 15.09.2016



PROTOTYPE KAN BLIVE REALITET I LØBET AF FÅ ÅR. Hvis effekten kan dokumenteres, forventer Hans Erik Johnsen, at det nye system til personlig lymfekræftbehandling kan være implementeret i den daglige praksis i løbet af fem år.