

Imatinib (Glivec®) vid kronisk myeloisk leukemi (KML)

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 03-05-27
Version 1:0

Alerts bedömning

Metod och målgrupp: Årligen diagnostiseras cirka 100 nya fall av kronisk myeloisk leukemi (KML) i Sverige. Sjukdomens orsak är oklar. Nästan alla patienter har en kromosomförändring i leukemicellerna, den så kallade Philadelphia-kromosomen. Denna leder till att det bildas ett abnormt protein med ökad tyrosinkinasaktivitet, som spelar en väsentlig roll för uppkomsten av sjukdomen. Imatinib blockerar specifikt detta protein och utgör därmed en helt ny typ av anticancerläkemedel. Förr eller senare övergår sjukdomen (vanligtvis inom 3–5 år) i en aggressiv form av akut leukemi. Nästan samtliga patienter som får diagnosen KML kan bli aktuella för behandling med imatinib, dvs den potentiella målgruppen uppgår till cirka 100 nya patienter per år.

Patientnytta och biverkningar: Behandling med imatinib prövades först hos patienter som uppvisat resistens eller intolerans mot interferon samt hos patienter med KML i accelererad fas och patienter där sjukdomen övergått i en aggressiv akut leukemi. I samtliga studier visades effekter i form av betydande reduktion av tumörmassan. Huruvida detta påverkar överlevnaden för de behandlade patienterna är dock oklart. Därefter startades en stor studie där imatinib jämfördes med standardbehandling. En preliminär avrapportering har visat att imatinib var betydligt bättre än standardbehandling när det gäller normalisering av blodvärden och minskad andel tumörceller. En stor andel av de patienter som ingick i gruppen som fick standardbehandling gick dock, under tiden som studien pågick, över till behandling med imatinib, bl a beroende på biverkningar av standardbehandlingen. Detta har medfört att överlevnadsvinster inte kommer att kunna visas i denna studie. Biverkningar av imatinib består bl a av benmärgsdepression, illamående, muskelkramp, hudutslag, ödem, vätskeretention, diarré samt leverpåverkan.

Kostnader och kostnadseffektivitet: Kostnaden för att behandla en patient med imatinib uppgår till cirka 250 000 kronor per år. Uppgifter om metodens kostnadseffektivitet saknas.

Kunskapsläget: I dagsläget finns det god* vetenskaplig dokumentation om metodens kortsiktiga effekt på reduktion av tumörmassan. Däremot finns ingen* dokumentation som visar om behandlingen har effekt på överlevnad. Likaså saknas studier som beskriver vilka effekter som behandlingen har på patientens livskvalitet. Det finns ingen* vetenskaplig dokumentation om metodens kostnadseffektivitet. Det är angeläget att initiera studier som ytterligare belyser effekter för patienterna rörande sjuklighet, dödlighet och livskvalitet.

*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering".

Alert bedrivs i samverkan mellan SBU, Läkemedelsverket, Socialstyrelsen och Landstingsförbundet

Metoden

Kronisk myeloisk leukemi (KML) är en ovanlig sjukdom. I Sverige diagnostiseras cirka 100 nya fall per år. Medelåldern vid diagnos är 60 år. Sjukdomen är inte ärftlig och det är oklart hur den uppkommer. Hos nästan alla patienter finns en speciell kromosomförändring, den så kallade Philadelphiakromosomen. Denna kromosomförändring i leukemicellerna leder till att det bildas ett abnormt protein, med ökad tyrosinkinasaktivitet, som spelar en väsentlig roll för uppkomsten av sjukdomen. KML-celler är framför allt en typ av vita blodkroppar, så kallade granulocyter. Antalet granulocyter ökar i den blodbildande benmärgen och i blodet. Ökningen går långsamt. Många patienter kan ha sjukdomen i flera år utan symtom. KML upptäcks därför inte sällan vid hälsokontroller eller vid provtagning pga andra symtom än sådana som kan härledas till leukemisjukdomen.

Så småningom uppkommer trötthet, avmagring, svettningar, skelettsmärter, feber och fyllnadskänsla i buken pga att mjälten ökar i storlek. I nästan samtliga fall övergår KML i en aggressiv form av akut leukemi. Det är svårt att bedöma prognosen för enskilda individer. Den genomsnittliga tiden till övergång i akut leukemi är 3–5 år vid konventionell mild behandling.

Imatinib (Glivec®) hämmar specifikt det tyrosinkinas som Philadelphiakromosomen ger upphov till. Det är för närvarande oklart hur länge behandlingen bör pågå. Man bör överväga att avsluta den om patienten inte fått normala blodvärden inom 3 månader, om ingen cytogenetisk effekt ses efter 6 månader, om Philadelphiakromosomen inte försvunnit från benmärgscellerna efter 12 månader samt vid övergång till progressiv sjukdom. Dosen är vanligen 400 mg per dag.

Imatinib är nu registrerat för behandling av patienter med nydiagnostiserad KML, vid avancerad sjukdom samt vid otillfredsställande svar på eller intolerans mot interferonbehandling. För majoriteten av de patienter som inte direkt, eller inte alls, ska genomgå benmärgstransplantation är imatinib förstahandsbehandling.

Imatinib är banbrytande eftersom det är det första läkemedlet som direkt riktar sig mot resultatet av den genetiska förändring som orsakar cancersjukdomen.

Målgrupp

Imatinib kan ges till patienter med KML i alla stadier. Det innebär att nästan samtliga som får diagnosen KML kan bli aktuella för behandling med imatinib, dvs cirka 100 nya fall per år.

Relation till andra metoder

Behandling med cytostatika i små doser ger i regel symtomfrihet initialt. Det är dock osäkert om denna behandling förlänger tiden till övergången till akut leukemi. För att med större säkerhet fördröja tiden till sjukdomens framskridande (progress) krävs cytostatikabehandling i betydligt högre doser. Sådan behandling medför besvärliga biverkningar och risk för komplikationer.

Gamla och svaga patienter behandlades tidigare oftast med låga doser cytostatika i tablettform för att uppnå symtomfrihet och upprätthålla relativt normala blodvärden. Övriga patienter behandlades mer intensivt för att eliminera eller hålla mängden leukemiceller så låg som möjligt. Denna behandling bestod av höga doser cytostatika, höga doser interferon och ibland höga doser cytostatika följt av benmärgstransplantation. Behandlingen var krävande för patienten med besvärliga biverkningar, men medförde en bättre långtidsöverlevnad jämfört med då enbart symtomlindrande behandling gavs.

Syftet med att ge en mer aggressiv behandling är att reducera mängden tumörceller, vilket minskar risken för övergång till akut leukemi [4]. Ett sätt att mäta behandlingseffekten är att räkna Philadelphiakromosompositiva celler i blod och benmärg. Målet är att eliminera dessa.

Benmärgstransplantation är i dag den enda behandling som visat sig kunna bota KML och därför den intensivbehandling som är förstahandsval. Mer än hälften av de patienter som drabbats av sjukdomen kan dock av olika skäl inte komma ifråga för denna behandling. Vid benmärgstransplantation ges cytostatika i så höga doser att patientens normala blodbildning inte kan återhämta sig. Den måste då ersättas med blodbildande benmärgsceller från en vävnadslik givare. Denna behandling ges enbart till

patienter som bedöms klara av de höga cytostatikadoserna och reaktionerna från den givna benmärgen efter transplantationen. Förutom en kraftig cytostatikaeffekt har benmärgstransplantation även en immunologisk effekt. Celler från den givna benmärgen angriper och håller tillbaka KML-sjukdomen på immunologisk väg. Övre åldersgräns för benmärgstransplantation är 50–60 år, beroende på patientens hälsotillstånd i övrigt. Av de transplanterade patienterna kan 60–70 procent bli botade. För patienter som inte bedöms lämpliga för transplantation utgör imatinib förstahandsbehandling, förutsatt att behandlingen syftar till cytogenetisk remission. Imatinib är även förstahandsbehandling för de patienter där man bedömer att de inte initialt ska behandlas med benmärgstransplantation. I de fall patienten inte svarar tillfredsställande på imatinib kan hos patienter upp till 50–60 års ålder transplantation bli aktuell. Det finns för närvarande inte något stöd för att behandling med imatinib skulle försämra resultatet vid en efterföljande transplantation.

Tidigare var interferon förstahandsvalet för patienter som inte skulle transplanteras initialt. Eftersom imatinib i en jämförande studie visats ge betydligt bättre cytogenetiskt svar med färre biverkningar har interferon nu fått stå tillbaka till förmån för imatinib.

Intensivbehandling av KML med cytostatika, benmärgstransplantation och interferon har lett till att överlevnaden vid sjukdomen troligen förbättrats. Hälften av patienterna som får denna intensiva behandling lever i mer än 8 år. Många av dem är botade. Huruvida behandling med imatinib förlänger överlevnaden vid KML är ännu inte klarlagt.

Patientnytta

Över 10 000 patienter, runt om i världen, har sedan juni 1998 behandlats med imatinib inom ramen för kliniska studier.

Imatinib har visats ha god effekt hos patienter med KML som uppvisat intolerans mot eller sviktat på interferonbehandling [2,6]. Dessutom har imatinib visat effekt då det använts på patienter med KML i accelererad fas (övergång till akut leukemi) [9], och på patienter med KML där sjukdomen konverterat till en aggressiv akut leukemi [8].

I dessa behandlingsstudier finns inte någon kontrollgrupp och data saknas om hur patientöverlevnaden har påverkats. Therapieffekter har mätts som reducerad tumörmassa i form av klinisk remission och/eller minskning av antalet celler med Philadelphiakromosom (cytogenetiskt svar) i blod och benmärg. Det är känt från behandling med interferon att patienter som erhållit förbättrade värden på dessa variabler också har en bättre prognos (vid prognostiskt mer gynnsamma stadier). Kliniskt mäts svaret med hematologisk remission (förbättring av blodvärden) och cytogenetiskt mäts det med räkning av antal celler med Philadelphiakromosom i benmärgen. Ett så kallat komplett respons (komplett cytogenetiskt svar) innebär att inga Philadelphiakromosompositiva celler längre kan påvisas i benmärgen. Variablerna hematologiskt och cytogenetiskt svar är surrogatmarkörer för långtidsöverlevnad vid interferonbehandling. Det är oklart om de även fungerar som sådana markörer vid behandling med imatinib.

Om imatinib ges vid interferonresistens/-intolerans erhålls komplett hematologisk remission (vilket innebär att patienten har normala blodvärden, är utan sjukdomssymtom och inte har någon mjälteförstoring) hos 95 procent av patienterna, ett signifikant cytogenetiskt svar hos 60 procent av patienterna och ett komplett cytogenetiskt svar hos 41 procent. Vid accelererad fas var motsvarande siffror 34, 24 och 17 procent och vid blastkris (dvs akut leukemi) 8, 16 och 7 procent. Vid accelererad fas och vid blastkris har interferon knappast någon effekt alls. Effekterna av imatinib var relativt kortvariga. Imatinib har därför föreslagits att vid accelererad fas/blastkris utgöra en brygga till benmärgstransplantation.

De ovan beskrivna fas II-studierna ledde till att imatinib registrerades i november 2001 på indikationerna interferonresistens, interferonintolerans, KML i accelererad fas och KML i blastkris. Detta berodde på att tumörmassan reducerades mycket rejält under behandling med imatinib. Huruvida detta leder till en överlevnadsvinst har inte visats.

En stor randomiserad behandlingsstudie har redovisats där imatinib (n=553) jämförs med interferon + cytarabin i låg dos (n=553) vid KML. En analys av denna studie gjordes i november 2002 och då hade senast inkluderade patient observerats under 18 månader. Man fann i imatinibgruppen en signifikant bättre effekt, mätt som högre andel hematologiska och cytogenetiska svar, jämfört med kontrollgruppen som erhöll interferon + cytarabin [7]. Även när resultaten redovisades enligt principen "intention to treat" (ITT) förelåg en fördel för imatinib. Antalet patienter som övergick till behandling med imatinib, bl a

beroende på biverkningar och otillfredsställande effekt av standardbehandling, var mycket stort, framför allt efter det att imatinib registrerats i USA. Detta försvårar effektivvärderingen. Andelen major (<35 procent Philadelphiakromosompositiva celler i benmärgen) och kompletta cytogenetiska svar, jämfört med standardbehandling, var vid 18 månaders uppföljning 87 och 76 procent respektive 35 och 15 procent. På grund av att nästan alla patienter med otillfredsställande svar på standardbehandling övergått till behandling med imatinib kommer meningsfulla överlevnadsanalyser inte att kunna genomföras. Man kan dock se långtidseffekter av behandling med imatinib och jämföra dessa med historiska kontroller. De som fick imatinib hade betydligt färre biverkningar jämfört med historiska kontroller. En annan fördel med imatinib är att det ges i tablettform (inte i injektionsform som interferon).

Ytterligare en indikation för imatinib tycks vara recidiv efter benmärgstransplantation. Denna grupp av patienter kan med denna behandling erhålla signifikant cytogenetiskt svar [1,5,10].

De flesta patienter mår relativt bra under behandlingen. Någon studie där patienternas livskvalitet mätts finns dock inte redovisad.

Komplikationer och biverkningar

Ett fåtal patienter är redan vid behandlingsstart resistent mot imatinib, medan andra under behandlingens gång kan utveckla resistens. Fenomenet är vanligare vid accelererad fas och vid blastkris. Det är oklart huruvida det är sekundära mutationer som tillåter leukemicellerna att proliferera (tillväxa) oberoende av Philadelphiakromosomen eller om det föreligger minskad effektivitet i tyrosinkinashämningen i dessa resistent fall.

Biverkningar av imatinib är bl a benmärgsdepression, illamående, muskelkramper, hudutslag, ödem, vätskeretention, diarré samt leverpåverkan. Dessa förekommer hos några få procent av de behandlade, företrädesvis i början av behandlingen.

Kostnader och kostnadseffektivitet

Kostnaden för läkemedlet uppgår till cirka 250 000 kronor per behandlad patient per år. Detta förutsätter kontinuerlig administration i dosen 400 mg dagligen. Ett års behandling med imatinib motsvarar cirka en tredjedel av kostnaden för en benmärgstransplantation. Den dos interferon man vanligen ger (3–5 miljoner enheter dagligen) motsvarar cirka halva kostnaden för imatinib. För närvarande går det inte att uppskatta kostnadseffektiviteten för imatinib eftersom det inte är tillräckligt klarlagt hur läkemedlet påverkar överlevnad och livskvalitet.

I en utvärderingsrapport från Storbritannien redovisas resultat från en opublicerad modellanalys, utförd av läkemedelsföretaget Novartis [3]. Resultaten från denna beräkning redovisas i tabell 1.

Tabell 1. Kostnad per livskvalitetsjusterat levnadsår (QALY). Resultat från modellanalys, utförd av Novartis.

Sjukdomsfas	Kostnad per QALY (SEK)
Kronisk	429 000–452 000
Accelererad	282 000–392 000
Blast	429 000–561 000

Garside m fl har genomfört en noggrann känslighetsanalys av de olika antagandena som modellen bygger på. Speciellt känsliga för resultaten visade sig antaganden om förväntad överlevnad vara, vilka författarna ansåg vara alltför optimistiska och då i synnerhet när det gäller den kroniska fasen. Med tanke på att beräkningen är mycket preliminär och att siffrorna blivit ifrågasatta bör de tolkas med viss försiktighet.

Med data från modellstudien som grund beräknades den totala sjukvårdskostnaden för England och Wales uppgå till drygt 61 miljoner pund vid antagandet att samtliga patienter med KML, i alla sjukdomsfaser, blir föremål för behandling med imatinib. Överfört till Sverige skulle det kunna motsvara en årlig kostnad på cirka 115 miljoner kronor.

Sjukvårdens struktur och organisation

Sjukvårdens struktur och organisation påverkas knappast av imatinib. Möjligen kan man i förlängningen se att det kan bli färre patienter som behöver genomgå benmärgstransplantation.

Etiska aspekter

En etisk aspekt är att imatinib nu rekommenderas som förstahandsval trots att någon överlevnadsvinst ej påvisats. Eftersom patienterna svarar så bra, mätt med surrogatmarkörer, finns det dock anledning att tro att de vinner på att starta med denna behandling

Utbredning i Sverige

Imatinib förskrivs av hematologer vid alla typer av sjukvårdsinrättningar i Sverige.

Pågående utvärderingar

Som ovan nämnts pågår en randomiserad fas III-studie där imatinib jämförs med standardbehandlingen interferon + cytarabin. I Tyskland startade en 4-armad randomiserad studie i slutet av juni 2002. Här jämförs imatinib, imatinib + interferon, imatinib + cytarabin samt standardbehandlingen interferon + hydroxyurea. En likartad 4-armad fransk studie där interferon + hydroxyurea bytts mot dubbel dos imatinib har just fått godkännande att starta. För närvarande pågår ett planeringsarbete där italienska, danska, finska och svenska KML-grupper ska samarbeta i två fas III-studier där imatinib jämförs med imatinib + pegylerat interferon (intermediär- och lågrisk-grupper) respektive med dubblerad imatinibdos (högrisk-gruppen). De variabler som mäts är bl a överlevnad, hematologiskt svar och cytogenetiskt svar.

Till detta kommer en hel rad in vitro- och in vivo-studier, där imatinib i olika kombinationer testas, bl a med avseende på verkningsmekanism och för prognostisering av terapiutfall.

Sakkunnig

Bengt Simonsson, professor, Sektionen för hematologi, Medicincentrum, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Granskare

Bertil Jonsson, docent, Läkemedelsverket.

Jan Liliemark, professor, Läkemedelsverket.

Referenser

1. Chambon-Pautas C et al. Glivec (STI 571) treatment for chronic myelogenous leukemia (CML) in relapse after allogeneic stem cell transplantation (SCT): a report of the French experience (on behalf of the SFGM and FIMLC). Blood 2001;98:140a (Abstract 587).
2. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2001;344(14):1031-7.
3. Garside R, Round A, Dalziel K, Stein K, Royle P. The effectiveness and cost-effectiveness of imatinib in chronic myeloid leukaemia: a systematic review. Health Technol Assess 2002;6(33):1-162. Review.
4. Kantarjian HM, Talpaz M, Keating MJ, Estey EH, O'Brien S, Beran M et al. Intensive chemotherapy induction followed by interferon-alpha maintenance in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia. Cancer 1991;68(6):1201-7.
5. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, Giralt SA, Rios MB, Shan J et al. Imatinib mesylate therapy for relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. Blood 2002;100(5):1590-5.
6. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passserini C et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med 2002;346(9):645-52.
7. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003;348(11):994-1004.
8. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, Goldman JM, Miller CB, Ottman OG et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. Blood 2002;99(10):3530-9.
9. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, Goldman JM, Gambacorti-Passerini C, Guilhot F et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. Blood 2002;99(6):1928-37.
10. Wassman B. et al. Glivec (STI 571) in the treatment of patients with chronic myeloid leukemia (CML) relapsing in accelerated or blastic phase after allogeneic stem cell transplantation. Blood 2001;98:140a (Abstract 588).