Imatinib – banbrytande nytt läkemedel mot kronisk myeloisk leukemi

Kort rapport

SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering), Läkemedelsverket, Socialstyrelsen och Landstingsförbundet publicerar under vinjetten SBU Alert tidiga bedömningar av nya medicinska metoder. Den senaste rapporten, om imatinib(Glivec)-behandling vid kronisk myeloisk leukemi, återges här i sammandrag.

Årligen diagnostiseras ca 100 nya fall av kronisk myeloisk leukemi (KML) i Sverige. Sjukdomens orsak är oklar.

Alerts bedömning

Metod och målgrupp: Nästan alla KML-patienter har en kromosomförändring i leukemicellerna, vilken 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.

Vanligtvis övergår sjukdomen inom tre till fem år i en aggressiv form av akut leukemi. Nästan alla patienter som får diagnosen KML kan bli aktuella för behandling med imatinib.

Nytta 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 reducering av tumörmassan. Huruvida detta påverkar överlevnaden för de behandlade patienterna är dock oklart.

Därefter startades en stor studie där imatinib jämförs 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 den grupp 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, muskelkramper, hudutslag, ödem, vätskeretention, diarré och leverpåverkan.

Kostnader: Kostnaden för att behandla en patient med imatinib uppgår till ca 250 000 kronor per år. Detta förutsätter kontinuerlig administration i dosen 400 mg dagligen.

Kunskapsläget: Det finns god vetenskaplig dokumentation för metodens kortsiktiga effekt på reduktion av tumörmassan. Däremot finns det ingen dokumentation som visar om behandlingen har effekt på överlevnad och livskvalitet.

Sjukdomen

Medelåldern vid diagnos av KML är 60 år. Sjukdomen är inte ärftlig. Så småningom uppkommer trötthet, avmagring, svettningar, skelettsmärtor, feber och fyllnadskänsla i buken på grund av att mjälten ökar i storlek.

Behandlingen

Man bör överväga att avsluta imatinibbehandlingen om patienten inte fått normala blodvärden inom tre månader, om ingen cytogenetisk effekt ses efter sex månader, om kromosomförändringen inte försvunnit från benmärgscellerna efter tolv månader samt vid övergång till progressiv sjukdom.

Imatinib är 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, skall genomgå benmärgstransplantation är imatinib förstahandsbehandling.

Relation till andra metoder

Syftet med att ge en mer aggressiv behandling är att reducera mängden tumörceller, vilket minskar risken för övergång till akut leukemi [1].

Benmärgstransplantation är idag den enda behandling som visat sig kunna bota KML och därför den intensivbehandling som är förstahandsval. 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 skall behandlas med benmärgstransplantation. Det finns inte något stöd för att behandling med imatinib skulle försämra resultatet vid en efterföljande transplantation.

Patientnytta

Imatinib har visats ha god effekt hos patienter med KML som uppvisat intolerans mot eller sviktat på interferonbehandling [2, 3]. Dessutom har imatinib visat effekt då det använts på patienter med KML i accelererad fas (övergång till akut leukemi) [4], och på patienter med KML där sjukdomen konverterat till en aggressiv akut leukemi [5].

En fördel med imatinib är att det ges i tablettform.

Etiska aspekter

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

*

Den fullständiga rapporten återges på SBUs webbplats: *www.sbu.se*

Referenser

1. 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.
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. 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.
4. 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.
5. 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.