

Kronisk myeloisk leukemi: förebild för målstyrd terapi

REVOLUTIONERANDE ÖVERLEVNADSVINSTER MED DEFINITIV BOT I SIKTE OCH KRAFTIGT FÖRBÄTTRAD HÄLSOEKONOMI

Kronisk myeloisk leukemi (KML) är en malign blodsjukdom som drabbar knappt 100 personer per år i Sverige; medianåldern är 60 år [1]. Kronisk myeloisk leukemi var den första cancersjukdom vid vilken en bakomliggande förvärvad genetisk förändring kunde påvisas i och med upptäckten av Philadelphiakromosomen år 1960.

Denna uppstår som en följd av en reciprok translokation mellan kromosomerna 9 och 22 i benmärgens blodbildande stamceller. Förändringen leder till bildandet av fusionsproteinet Bcr-Abl, ett konstitutivt påslaget tyrosinkinasa, som via ökad proliferation och minskad apoptos medför kraftig ökning av myeloiska leukemiceller.

Cellerna är genetiskt instabila och kan förvärva ytterligare genetiska aberrationer. Hos obehandlade patienter leder detta inom några år till övergång från sjukdomens kroniska fas till dess omogna och svårbehandlade blastfas, ett tillstånd liknande akut leukemi.

Fram till millennieskiftet var medianöverlevnaden för patienter med kronisk myeloisk leukemi endast 4 till 5 år. Den enda botande behandlingen var allogen



Johan Richter, professor, överläkare, Lunds universitet; Hematologi, onkologi och strålfysik, Skånes universitetssjukhus, Lund
● johan.richter@med.lu.se



Leif Stenke, professor, överläkare, Karolinska institutet; Hematologiskt centrum, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

stamcellstransplantation, men på grund av brist på passande donatorer och komplikationsrisker var den terapin förbehållen en minoritet av patienterna.

Tyrosinkinashämmare lanseras

Upptäckten av fusionsproteinet Bcr-Abl ledde under 1990-talet till en jakt på målsökande, tyrosinkinashämmande (TKI) behandling för att specifikt hämma proteinets aktivitet. Framtagandet av Bcr-Abl-hämmaren STI571, senare kallad imatinib och såld under namnet Glivec, representerar en veritabel milstolpe inom modern cancerterapi. Imatinib blev den första »målstyrda« anticancerbehandling som godkännts för kliniskt bruk.

Preparatet lanserades 2001, först för patienter som sviktade på tidigare standardbehandling med interferon-alfa, men på grund av de goda behandlingsresultaten blev det snabbt första linjens behandling. Andelen patienter som progredierade till blastfas minskade dramatiskt, och överlevnaden förbättrades påtagligt [2].

Den »andra generationens« tyrosinkinashämmare, dvs dasatinib och nilotinib, liksom senare bosutinib, introducerades under de följande åren med något snabbare reduktion av antalet leukemiceller än med standarddos imatinib [3, 4]. Detta kan medföra minskad risk för att sjukdomen tidigt övergår i den mer allvarliga blastfasen. Hittills har dock ingen skillnad i överlevnad kunnat påvisas mellan de olika preparaten.

Det femte godkända preparatet, ponatinib, är främst utvecklat för behandlingsresistent sjukdom (inklusive patienter som utvecklat BCR-ABL-mutationen T315I mot vilken övriga tyrosinkinashämmare är verkningslösa).

För närvarande är imatinib och nilotinib godkända i Sverige av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) som första linjens behandling av kronisk myeloisk leukemi i kronisk fas. Övriga tyrosinkinashämmare kan förskrivas vid be-

handlingssvikt med en eller flera tyrosinkinashämmare.

Långsiktiga biverkningar

Under senare år har långsiktiga biverkningar efter mångårig behandling med tyrosinkinashämmare uppmärksamats allt mer [5]. En rad väldokumenterade, oftast relativt lindriga, biverkningar från huvudsakligen hud, mag-tarmkanal och CNS (främst trötthet) kan ibland reducera patienternas livskvalitet. Mer allvarliga oönskade effekter har varit svårare att knyta till användning av preparaten.

Tack vare långtidsuppföljningar av kliniska multicenterstudier och av unika svenska patientregister (inklusive KML-registret, diagnos- och förskrivningsregister m fl) har dock en ökad risk för hjärt-kärlhändelser, främst tromboembolier, noterats hos patienter som behandlas med tyrosinkinashämmare [6]. Risken är kopplad till patientens övriga kardiovaskulära riskfaktorer samt typ av tyrosinkinashämmare, dos och behandlingens längd. Risken är störst för ponatinib, därefter nilotinib, medan imatinib i stället har föreslagits ha hjärt-kärlskyddande effekter.

Fortsatta uppföljningsprojekt pågår, bl a i samverkan mellan svenska onkokardiologer och hematologer.

Påtagligt förbättrad överlevnad

Efter insatt behandling följs patienterna regelbundet cirka var 3:e-6:e månad med kvantitativ PCR av BCR-ABL1-transkriptet i perifert blod [7]. Denna analys har under det gångna decenniet standardiserats internationellt och utförs på samtliga svenska universitetssjukhus. Analysen är mycket känslig; det är möjligt att detektera motsvarande en leukemicell bland ca 30 000-100 000 normala celler. En kritisk gräns, motsvarande 1 leukemicell bland 1 000 celler, har identifierats (major molecular response, MMR). Under denna nivå är risken för övergång till de avancerade formerna av kronisk myeloisk leukemi mycket liten.

Den påtagligt förbättrade överlevnaden för patienter med kronisk myeloisk leu-

HUVUDBUDSKAP

- Vid kronisk myeloisk leukemi har målstyrd, kontinuerlig behandling med tyrosinkinashämmare lett till dramatiskt förbättrad överlevnad.
- Efter ett flertal år uppnås djupt molekylärt svar hos ca 50 procent av patienterna; ca 50 procent av dem kan då avbryta behandlingen utan tecken på återfall.
- Kontinuerlig behandling med tyrosinkinashämmare kan ge långsiktiga biverkningar.
- Efter patentutgång för imatinib (Glivec) erbjuds nu generika till under 5 procent av originalpreparatets pris, vilket ytterligare förbättrat kostnadseffektiviteten.

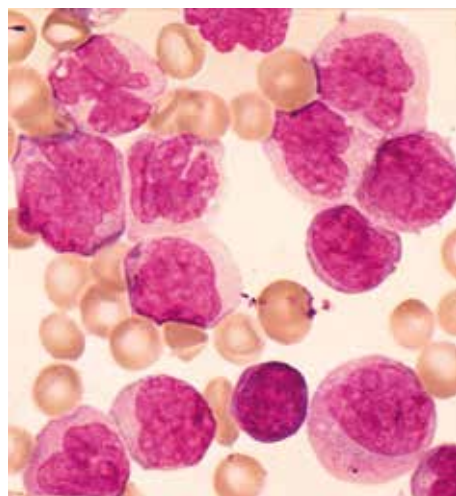


Foto: Secchi-Lecaque/Rousselet-Uclaf/CNRI/SPL/IBL

Överlevnaden vid kronisk myeloisk leukemi har förbättrats dramatiskt under 2000-talet tack vare behandling med målsökande tyrosinkinashämmare. När patentet för originalpreparatet nu har gått ut blir behandlingen betydligt billigare. (Bilden visar myeloiska celler hos patient med kronisk myeloisk leukemi efter övergång till sjukdomens blastfas.)

kemi har dokumenterats genom bl a flera studier genomförda på basis av det svenska KML-registret och andra populationsbaserade register. Även om övergång till blastfas fortsatt förekommer och resistens och intolerans mot tyrosinkinashämmare utgör problem, närmar sig överlevnaden för en patient med sjukdomen i kronisk fas den hos befolkningen i övrigt [1, 8, 9].

Incidensen av kronisk myeloisk leukemi är fortsatt låg, men den förbättrade överlevnaden har resulterat i stadigt ökad prevalens [10]. I dag lever i Sverige ca 1 300 patienter med sjukdomen, men antalet beräknas öka till nästan det dubbla kring år 2060 [10].

Behandlingsstopp kräver noga övervägande

När imatinib introducerades betraktades behandlingen som livslång, och man förutspådde att sjukdomen snabbt skulle komma tillbaka om medicineringen avslutades. Ett antal mindre studier, i första hand den franska STIM-studien (STIM = stop imatinib), har dock visat att 40-60 procent av patienterna med djupt molekylärt svar på behandling med tyrosinkinashämmare under minst 2 år verkar kunna avsluta behandlingen utan att drabbas av återfall i sjukdomen [11, 12].

Aktuella data från en nyare och större europeisk multicenterstudie (EURO-SKI; Europe stop kinase inhibitors) med ett betydande svenskt engagemang (115 av 821 patienter är från Sverige) pekar i samma riktning [13]. Ungefär hälften av patienter som avslutade behandling med tyrosin-

kinashämmare efter minst 5-6 års framgångsrik terapi kunde uppvisa fortsatt låga/icke-detekterbara BCR-ABL1-transkriptnivåer i behandlingsfritt skede, för närvarande med ca 3 års medianuppföljningstid. Molekylärt återfall, med behov att ånyo starta behandling med tyrosinkinashämmare, noterades huvudsakligen inom de första 6 månaderna efter stoppad behandling.

Det är dock fortfarande oklart om behandlingen verkligen kan leda till långsiktig »bot«. För denna viktiga frågeställning krävs mer långtidsdata.

Att avsluta behandlingen är också fortfarande en åtgärd som måste göras efter noggrant övervägande och i nära samråd mellan patient och behandlingsansvarig läkare [14], vare sig stoppet sker inom eller utanför ramen för en klinisk studie.

Såväl den europeiska medicinska onkologioorganisationen ESMO som European Leukemia Net uppdaterar nu sina riktlinjer/behandlingsrekommendationer för kronisk myeloisk leukemi. Även det svenska vårdprogrammet för kronisk myeloisk leukemi (i regi av Regionala cancercentrum och Svenska KML-gruppen) förväntas utkomma i ny version i slutet av året. Samtliga dessa dokument lär innehålla en tydlig vägledning om hur avslutande av behandlingen ska handläggas i klinisk rutin.

Med generika blir behandlingen billigare

När imatinib (Glivec) lanserades 2001 var priset för 1 års behandling ca 250 000 kr. Priset har därefter ökat marginellt i Sverige, men i en del andra länder, t ex USA, har det stigit betydligt mer. Under tiden har de fyra övriga ovan nämnda preparaten lanserats, samtliga till en högre årskostnad.

Läkemedelskostnaderna för behandling av kronisk myeloisk leukemi, liksom för andra cancerdiagnoser, har varit föremål för intensiv diskussion de senaste åren [15]. Möjligheten att avsluta behandlingen med tyrosinkinashämmare för en del av patienterna har även inneburit en betydande besparing för sjukvården. För bara det svenska deltagandet i EURO-SKI handlar det om mer än 40 miljoner kronor netto.

I december 2016 gick läkemedelspatentet ut för imatinib (Glivec) i stora delar av Europa, vilket gör att vi nu har tillgång till ett flertal olika generiska imatinibpreparat. Dessa anses enligt flera studier och det europeiska läkemedelsverket vara likvärdiga med Glivec vad gäller såväl effekter som biverkningar. Efter patentutgången har priset på imatinib sjunkit radikalt i Sverige. Drygt 6 månader efter generika-introduktionen har kostnaden för imati-

nib gått ner till ca 5 procent av vad originalpreparatet kostar.

Redan tidigare har vi i svenska hälsoekonomiska beräkningar visat att bytet vid millennieskiftet från interferon-alfa (och i viss mån allogenttransplantation) till imatinib som förstahandsbehandling vid kronisk myeloisk leukemi var kostnadseffektivt med en inkrementell kostnadseffektivkvot (ICER) per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) på ca 50 000 euro [16]. Med den aktuella prisreduktionen på imatinib har denna kostnadseffektivitet blivit ytterligare kraftigt förbättrad.

Som mönster – och hopp

Forskningen kring kronisk myeloisk leukemi har länge legat i framkant vad gäller såväl kunskap kring cancerbiologi med nya läkemedelsprinciper som spektakulära kliniska genombrott för enskilda patienter med dramatiskt förbättrad överlevnad – genombrott som rimligen borde intressera Nobelkommittén.

Fortsatt utveckling mot bot, i kombination med ökad kostnadseffektivitet, pågår nu. Framstegen vid kronisk myeloisk leukemi kan tjäna som mönster och inge hopp även för andra cancersjukdomar. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Johan Richter har mottagit arvode från Novartis, Bristol-Myers Squibb, Pfizer och Ariad/Incyte för uppdrag som föreläsare och/eller rådgivare. Båda författarna har varit ansvariga prövare i ett flertal kliniska studier med sponsring från dessa och andra läkemedelsbolag.

Citera som: *Läkartidningen*. 2017;114:ER3M

REFERENSER

- Höglund M, Sandin F, Hellström K, et al. Tyrosine kinase inhibitor usage, treatment outcome, and prognostic scores in CML: report from the population-based Swedish CML registry. *Blood*. 2013;122(7):1284-92.
- Hehlmann R, Müller MC, Lauseker M, et al. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: results from the randomized CML-study IV. *J Clin Oncol*. 2014;32(5):415-23.
- Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: the Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2333-40.
- Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30(5):1044-54.
- Stegemann JL, Bacarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016;30(8):1648-71.
- Dahlen T, Edgren G, Lambe M, et al; Swedish CML Group and the Swedish CML Register Group. Cardiovascular events associated with use of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2016;165(3):161-6.
- Cross NC, White HE, Colomer D, et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2015;29(5):999-1003.
- Björkholm M, Ohm L, Eloranta S, et al. Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2008. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2514-20.
- Bower H, Björkholm M, Dickman PW, et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2851-7.
- Gunnarsson N, Sandin F, Höglund M, et al. Population-based assessment of chronic myeloid leukemia in Sweden: striking increase in survival and prevalence. *Eur J Haematol*. 2016;97(4):387-92.
- Etienne G, Guilhot J, Rea D, et al. Long-term follow-up of the French Stop Imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(3):298-305.
- Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al; Intergroupe Français des Leucémies Myéloïdes Chroniques. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1029-35.
- Richter J, Mahon FX, Guilhot J, et al. Stopping tyrosine kinase inhibitors in a very large cohort of European chronic myeloid leukemia patients: results of the EURO-SKI trial [abstract S145]. 21st Congress of the European Hematology Association, Köpenhamn, 9-12 jun 2016.
- Saussele S, Richter J, Hochhaus A, et al. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016;30(8):1638-47.
- Experts in Chronic Myeloid Leukemia. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood*. 2013;121(22):4439-42.
- Ohm L, Lundqvist A, Dickman P, et al. Real-world cost-effectiveness in chronic myeloid leukemia: the price of success during four decades of development from non-targeted treatment to imatinib. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(5):1385-91.

SUMMARY

Chronic myeloid leukemia – a model disease for targeted therapy

Chronic myeloid leukemia (CML) pioneered as the first human malignancy linked to a specific cytogenetic aberration (the Philadelphia chromosome), which led the way to specific targeted therapies with imatinib (Glivec) and later tyrosine kinase inhibitors (TKI). Continuous TKI administration, blocking the oncogenic fusion protein Bcr-Abl, has revolutionized the outcome of CML, transforming an almost uniformly deadly disease into a chronic disorder with a near to normal life expectancy for many patients. There are now indications that, in a portion of patients achieving deep molecular responses, TKI treatment can be stopped without signs of relapse, indicating that these drugs may indeed induce cure. This is of particular importance since adverse events related to long-term TKI therapy, compromising quality of life, are now being increasingly recognized. With the recent introduction of generics the price of imatinib has dropped by more than 95% in Sweden, making an already cost effective treatment even more attractive.