

## Utlåtande och sammanfattande bedömning från Kvalitetssäkringsgruppen

### Läkemedelsbehandling vid relaps av myelom; bortezomib, lenalidomid, talidomid

HTA-kvalitetssäkringsgrupp har ett uppdrag att yttra sig över genomförda HTA i Västra Götalandsregionen. Yttrandet skall innefatta sammanfattning av frågeställning, samlat evidensläge, patientnytta, risker samt ekonomiska och etiska aspekter för den studerande teknologin.

Denna HTA har genomförts på begäran av Medicinska sektorsrådet i Västra Götalandsregionen. En arbetsgrupp, ledd av Per-Ola Andersson, docent överläkare och med Cecilie Blimark, specialistläkare och Ljupco Veskovski specialistläkare, samtliga vid sektionen för Hematologi och Koagulation, Sahlgrenska Universitetssjukhuset har tillsammans med HTA-centrum tagit fram HTA-rapporten. Från HTA-centrum har Annika Strandell, docent överläkare, Ola Samuelsson, docent överläkare, Therese Svanberg, HTA-bibliotekarie och Ann Liljegen bibliotekarie varit resurspersoner. HTA-rapporten, åberopad och förtecknad litteratur har granskats av Anders Larsson, docent överläkare vid Medicin och onkologikliniken vid Södra Älvsborgs sjukhus samt Karin Manhem, docent överläkare, verksamhet Medicin, Sahlgrenska sjukhuset.

Slutsatser har diskuterats vid möten mellan HTA-centrum och HTA-projektgruppen. Ett utlåtande har tagits fram, diskuterats och fastställts vid HTA-kvalitetssäkrings-gruppens möten 2010-10-13 samt 2011-01-26.

Projektet har pågått under perioden 2010-02-10-- 2010-10-13. Artikelsökning genomfördes mars 2010.

#### Frågeställning:

Leder behandling med bortezomib (Velcade®), lenalidomid (Revlimid®) eller talidomid (Thalidomide Celegene®) till längre överlevnad jämfört med traditionell behandling hos myelompatienter med återfall efter primärbehandling?

#### PICO: (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)

P= Vuxna patienter med myelom och som insjuknat med relaps (återfall) efter en initialt lyckad primär behandling (benmärgstransplantation; cytostatika; cytostatika + talidomid)

I = Bortezomib (Velcade®), lenalidomid (Revlimid®), talidomid (Thalidomide Celegene®) ev. i kombination med kortison

C= Cytostatika, kortison, transplantation, ev. i kombination

O= Primärt utfall: Överlevnad (Overall survival; OS)

Sekundära utfall: Progressionsfri överlevnad (progression-free survival; PFS)

Tid till progression (TTP)

Komplett respons (complete response; CR)

Partiell respons (partial response; PR)

Livskvalitet

Biverkningar/komplikationer

#### Resultatet av HTA-processen:

##### Metod och målgrupp

Myelom är en obotlig benmärgstumör. Valet av primärbehandling beror på patientens biologiska ålder och kan innefatta cytostatika, kortison och immunmodulerande ämnen i upprepade kurer. Därefter genomgår patienter under 65 år ofta en autolog stamcellstransplantation. Relaps innebär att sjukdomens aktivitet har återkommit efter ett symptomfritt intervall. Det saknas idag fastställda riktlinjer för behandling av relaps av myelom. Vid snabb eller aggressiv relaps har nya läkemedel kommit att användas alltmer. Till dessa räknas bortezomib, lenalidomid och talidomid .

Lenalidomid och talidomid ges peroralt och har en hämmande effekt på myelomcellernas tillväxt via hämning av kärnbildning och immunmodulering. Bortezomib ges intravenöst och hämmar modulering av proteiner som är nödvändiga för cellernas överlevnad.

#### Evidensläge för studerad patientnytta

Den systematiska litteratursökningen identifierade tio publikationer av typen kontrollerade studier. Slutsatserna och evidensgraderingen är baserade på tre randomiserade kontrollerade studier, (en med bortezomib och två med lenalidomid) och tillhörande publikationer med redovisning av olika utfall och subgruppsanalyser samt på en icke-randomiserad kohortstudie (talidomid). Studierna bedömdes ha medelhög kvalitet. Ytterligare två små kohortstudier av låg kvalitet bidrog ej till evidensgraderingen. Biverkningar är studerade i 18 fallserier.

#### Primärt utfall

**Överlevnad:** Bortezomib förlängde medianöverlevnaden med 6 månader jämfört med kortisonbehandling. 1-årsöverlevnaden förbättrades med 13 % (95 % KI 7-21), (80 % i bortezomib-gruppen vs. 67 % i kortisongruppen) (GRADE ⊕⊕).

Lenalidomid förlängde medianöverlevnaden med 9 månader jämfört med kortisonbehandling (GRADE ⊕⊕).

3-års överlevnaden hos talidomid-behandlade patienter ökade med 34% (95% KI 19-49) jämfört med patienter med kortisonbehandling (60% vs. 26%) (GRADE ⊕).

Lenalidomid och talidomid kan gemensamt betraktas som en grupp läkemedel som har en viss positiv effekt på överlevnaden (GRADE ⊕⊕).

Ingen av studierna mätte överlevnad som primärt utfall.

#### Sekundära utfall

##### **Tid till progression (TTP)och progressionsfri överlevnad (PFS)**

Median TTP förlängdes 3 månader av bortezomib och 6 månader av lenalidomid jämfört med kortisonbehandling (GRADE ⊕⊕⊕). Median PFS förlängdes 6 mån av talidomid i en subgrupp som behandlades för första relaps (GRADE ⊕), medan ingen signifikant effekt noterades i subgruppen med flera tidigare relapsbehandlingar.

##### **Komplett och partiell respons** (mäts som M-protein i serum och urin)

Bortezomib och lenalidomid resulterade i ett effektivare behandlingssvar än traditionell behandling med kortison (GRADE ⊕⊕⊕).

##### **Livskvalitet**

Endast en studie har studerat livskvalitet och redovisade vissa positiva effekter av bortezomid jämfört med kortisonbehandling. Dokumentationen bedöms som otillräcklig (GRADE ⊕).

#### Risker

Biverkningar är vanliga för samtliga tre läkemedel och kan vara av allvarlig karaktär. Lenalidomid och bortezomib har rapporterats ha en behandlingsrelaterad dödlighet runt 2 %. Bortezomib kan ge neuropati och orsaka trombocytopeni. Lenalidomid kan vara benmärgstoxiskt och öka infektionsrisken. Talidomid kan orsaka perineuropati och trombotiska komplikationer.

#### Etiska aspekter:

Tiden till återfall kan skjutas upp och överlevnaden förlängas med dessa nya behandlingsalternativ. Detta ska vägas mot priset av en hög kostnad (se nedan) och möjligen också negativt påverkad livskvalitet till följd av svåra biverkningar. Den höga behandlingkostnaden kan leda till undanträngningseffekter av behandlingar till andra patientkategorier.

### Ekonomiska aspekter

Den direkta läkemedelskostnaden för konventionell cellgiftsbehandling uppskattas till 1 500-5 200 kr per patient. Motsvarande beräkning för bortezomib, lenalidomid och talidomid resulterar i en uppskattad läkemedelskostnad på 290 000 kr, 418 000 – 520 000 kr respektive 90 000 – 175 000 kr per patient och relaps. Kostnadsberäkningarna är förenade med en relativt hög grad av osäkerhet.

### Sammanfattning och slutsats

Vid behandling av återfall i myelom ger de tre läkemedlen bortezomib, lenalidomid och talidomid en något ökad överlevnadstid och en viss förlängd tid till ett nytt återfall jämfört med konventionell behandling. Bortezomib och lenalidomid ger ett förbättrat behandlingssvar, mätt som M-protein i serum eller urin, jämfört med konventionell behandling.

Det vetenskapliga underlaget är begränsat avseende överlevnad (GRADE ⊕⊕) och måttligt starkt (GRADE ⊕⊕⊕) avseende behandlingssvar. Inbördes jämförelser mellan läkemedlen saknas.

Dokumentationen avseende talidomid är mer begränsad än för de övriga två läkemedlen.

Biverkningar är vanliga och i många fall av allvarlig karaktär.

Behandlingskostnaderna för de tre läkemedlen bortezomib, lenalidomid och talidomid är höga.

HTA-kvalitetssäkringsgruppen:

Thomas Franzén

Bibliotekschef

Magnus Hakeberg,

Professor

Peter Johansson

Med.dr.

.

Lennart Jivegård,

Universitetslektor

Anders Larsson

Med.dr.

Ola Samuelson,

Docent

Henrik Sjövall

Professor

Maria Skogby

Med.dr.

Annika Strandell

Docent

Therese Svanberg

HTA-bibliotekarie

Margareta Warrén-Stomberg

Universitetslektor

För HTA-kvalitetssäkringsgruppen 2011-01-26

Christina Bergh, ordförande