

Trastuzumab (Herceptin®) vid bröstcancer

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



Publicerad 01-01-31
Version 1

Alerts bedömning

Metod och målgrupp: Trastuzumab (Herceptin®) är ett nytt läkemedel för behandling av patienter med metastaserad bröstcancer. Det ges i syfte att hämma tillväxten av cancerceller som uppvisar hög förekomst (överuttryck) av ett särskilt protein på cellytan, vilket kan påvisas i cancercellerna hos cirka 25 procent av alla nyinsjuknade kvinnor med bröstcancer. Medlet ges i form av infusion en gång per vecka. Målgrupp är patienter som fått återfall i bröstcancer vars tumörer överuttrycker proteinet HER2 av grad 3+ och för vilka konventionell behandling med hormoner eller cytostatika inte varit verksamt. Målgruppens storlek uppskattas till 200–500 patienter per år.

Patientnytta: Resultatet från en randomiserad studie visar att trastuzumab som tillägsbehandling till cytostatika vid metastaserad bröstcancer förlängde medianöverlevnaden från 20 till 25 månader. Emellertid medför tillägg av trastuzumab en viss ökad risk för biverkningar, bland annat finns rapporter om allvarliga hjärtproblem vid jämförelse med behandling med enbart cytostatika.

Ekonomiska aspekter: Kostnaden för trastuzumab är cirka 5 600 kronor per behandlingsvecka. Det saknas vetenskapliga studier av läkemedlets kostnadseffektivitet (kostnad per vunnen levnadsmånad). På grund av att den genomsnittliga behandlingstidens längd inte är klarlagd kan inte heller den förväntade behandlingsekostnaden vid insättande av trastuzumab beräknas med någon precision. Kostnaden per patient uppskattas bli hög medan den totala effekten på läkemedelskostnaderna kan förväntas bli måttlig.

Kunskapsläge: Alert bedömer att det finns viss* vetenskaplig dokumentation om trastuzumab vid metastaserad sjukdom, avseende medicinska effekter och risker. Det finns ännu ingen* vetenskaplig dokumentation om kostnader och kostnadseffektivitet. Det finns inget vetenskapligt stöd för att trastuzumab har någon positiv effekt vid primär behandling av bröstcancer. Studier för att undersöka detta är planerade.

Med tanke på det begränsade vetenskapliga underlaget bör systematiska uppföljningar göras avseende överlevnad och biverkningar. Vidare finns det behov av hälsoekonomiska analyser av kostnadseffektivitet baserade på svenska förhållanden.

*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

Trastuzumab (Herceptin®) är ett nytt läkemedel baserat på en monoklonal antikropp för behandling av bröstcancer. Det ges i syfte att hämma tillväxten av cancerceller som uppvisar förekomst över en viss nivå (överuttryck) av ett protein (HER2/neu synonymt med c-erbB-2) på cellytan. Proteinet är en produkt från en så kallad onkogen. Överuttryck av proteinet kan påvisas i cancercellerna hos 20–30 procent av alla nyinsjuknade kvinnor med bröstcancer [6]. Dessa kvinnor har en sämre prognos än övriga [8]. Förekomst av det aktuella proteinet kan bestämmas med hjälp av immunohistokemi eller FISH-teknik. Båda undersökningsmetoderna baserar sig på analys av patientens tumörvävnad. I dagsläget är det inte helt klarlagt vilka patienter med överuttryck av proteinet som har nytta av behandlingen. Patienter med starkt överuttryck av HER2 (grad 3+) tycks ha större nytta av behandlingen än de med måttligt överuttryck (grad 2+) som också ingått i studier.

Trastuzumab ges i infusionsform som enda läkemedel, eller i kombination med cytostatika. Behandlingen med trastuzumab upprepas en gång per vecka så länge patientnyttan bedöms vara större än biverkningarna. Risken för akuta biverkningar kan minskas genom förbehandling med clemastin och paracetamol.

Målgrupp

Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor i många länder i västvärlden. I Sverige diagnostiseras drygt 6 000 fall per år. Bröstcancer är den vanligaste dödsorsaken hos medelålders kvinnor. Varje år avlider ungefär 1 500–1 600 kvinnor med bröstcancer som bakomliggande dödsorsak. Incidensen är i långsamt stigande, medan dödligheten ligger på en oförändrad nivå. Tidig behandling efter operation med cytostatika och/eller hormonell behandling minskar dödligheten signifikant. Vid spridd sjukdom (fjärrmetastasering) anses bröstcancer vara nästan obotlig, med en medianöverlevnad på 2–3 år. Enstaka patienter kan dock efter behandling leva betydligt längre.

Patienter med hormon känsliga tumörer kan behandlas framgångsrikt med hormonläkemedel, vilket ger dem något bättre prognos jämfört med övriga bröstcancerpatienter. Överuttryck av proteinet HER2 förekommer dock oftare hos kvinnor med tumörer som inte påverkas av hormonell behandling. Vidare finns det tecken på att konventionell behandling med cytostatika (CMF) ger sämre behandlingsresultat hos patienter med förekomst av HER2 än behandling med antracycliner (cellväxthämmande antibiotika).

Aktuell målgrupp för behandling är patienter med metastaserad bröstcancer vilkas tumörer överuttrycker av HER2 av grad 3+ påvisat med immunohistokemisk teknik, för vilka konventionell behandling med hormoner och cytostatika inte varit verksamt [6]. Antalet är uppskattningsvis 200–500 patienter per år i Sverige.

På längre sikt kan målgruppen för behandling med trastuzumab även komma att inkludera de som genomgår primär adjuvant bröstcancerbehandling (tilläggsbehandling i samband med behandling av primärtumören) samt har ett överuttryck av proteinet HER2. Vid en utökad användning av trastuzumab till att även omfatta primär adjuvant behandling skulle målgruppen komma att uppgå till cirka 1 000 patienter per år.

Även andra cancerformer kan ha ett ökat proteinuttryck av HER2 och kan på sikt komma att bli aktuella för behandling med trastuzumab. Exempel på detta är icke-småcellig lungcancer, blåscancer, prostatacancer, matstrupscancer och livmoderhalscancer.

Relation till andra metoder

Primär bröstcancerbehandling utgörs vanligen av kirurgi, kompletterat med adjuvant terapi med cytostatika, hormonell terapi eller strålterapi, var för sig eller i kombinationer. Adjuvant cytostatikaterapi till yngre kvinnor samt tamoxifen till patienter med hormon känsliga tumörer förlänger överlevnaden [5]. Detta är den medicinska onkologiska behandlingen som i dagsläget sannolikt botar flest individer, oaktat att problem finns avseende över- och underbehandling [1]. Likaså förlänger hormonell terapi överlevnaden hos kvinnor med hormon känsliga tumörer [1,4,6]. Trastuzumab är i dagsläget inte aktuellt för dessa grupper.

Vid metastaserad bröstcancer och vid återfall används i dag företrädesvis hormonell behandling och cytostatika. Vid hormon känsliga tumörer används hormonell terapi i första hand. Cytostatikabehandling används vid biologiskt mera aggressiva tumörer samt i de fall där tumören är okänslig för hormonell behandling. Även strålterapi och kirurgi kan förekomma.

Tillgängliga data talar för att trastuzumab inte kommer att ersätta någon av dagens behandlingsmetoder utan snarare kan bli ett komplement, i första hand till cytostatika. Det kan även komma att bli ett komplement till hormonterapi för en liten undergrupp av patienter som har ett ökat östrogen/progesteron-receptoruttryck i kombination med ett överuttryck av HER2.

Patientnytta

I en öppen fas II studie av kvinnor med bröstcancer som fått återfall undersöktes effekten av trastuzumab i konventionell dosering (4 mg/kg första veckan följt av 2 mg/kg per vecka) [3]. De 222 patienternas tumörer uttryckte HER2 proteinet i måttliga eller höga nivåer. Patienterna var förbehandlade med minst en typ av cytostatika, 202 patienter hade tidigare erhållit antracykliner. Därutöver hade ungefär 2/3 erhållit adjuvant cytostatikaterapi och 25 procent hade erhållit högdosterapi med benmärgstransplantation. Med enbart trastuzumab uppnåddes remission (förbättring) hos 15 procent av patienterna. En fjärdedel av dessa var kompletta remissioner (patienterna blev kliniskt tumörfria).

Den hittills viktigaste utvärderingen av trastuzumab vid metastaserad bröstcancer är en ännu opublicerad randomiserad studie där trastuzumab givits som tillägg till cytostatika (paclitaxel eller en antracyclinkombination) [7,9,10]. Endast patienter med ett överuttryck av HER2 av grad 2+ och 3+ (>70 procent) och som fått återfall av bröstcancer ingick i studien. Patienter som tidigare erhållit antracykliner i den adjuvanta behandlingen stratifierades till behandling med paclitaxel enbart eller i kombination med trastuzumab. Övriga patienter erhöll en antracyclinkombination (doxorubicin och cyklofosamid alternativt epirubicin och cyklofosamid) enbart eller i kombination med trastuzumab. Trastuzumab gavs med en laddningsdos av 4 mg/kg följt av 2 mg/kg en gång per vecka.

Totalt inkluderades 469 patienter uppdelade på följande behandlingsalternativ:

- trastuzumab + antracyclinkombination (n=143)
- antracyclinkombination (n=138)
- trastuzumab + paclitaxel (n=92)
- paclitaxel (n=96)

Statistiskt signifikanta skillnader uppmättes avseende tumörminskning och tiden till progress (förnyad tumörtillväxt). Mediantiden till progress i sjukdomen var 7,4 månader hos de patienter som behandlats med cytostatika i kombination med trastuzumab, vilket var nära tre månader längre än i den grupp som enbart fått cytostatika [7,9,10].

Hos hälften av patienterna som behandlades med en kombination av cytostatika och trastuzumab uppnåddes en tumörminskning, jämfört med 32 procent i gruppen som enbart erhöll cytostatika. Hos dem som enbart fick paclitaxel minskade tumörerna hos 17 procent jämfört med 41 procent i den grupp som fick paclitaxel i kombination med trastuzumab [9]. Remissionsgraden med paclitaxel var mindre än vad som tidigare rapporterats för patienter som tidigare inte dragit nytta av antracyclinnehållande terapi. Resultaten tyder på en statistiskt signifikant skillnad i medianöverlevnad som var 20 månader i den grupp som behandlades med enbart cytostatika jämfört med 25 månader i den grupp som fick cytostatika i kombination med trastuzumab [7].

Komplikationer och biverkningar

Kombinationsbehandling med cytostatika och trastuzumab gav i den ovan redovisade studien upphov till fler biverkningar jämfört med då enbart cytostatika användes.

Hjärtbiverkningarna av de olika kombinationerna framgår av tabellen:

	P + T (n=91)	P (n=95)	AK + T (n=143)	AK (n=135)	T (n=213)
Symtomatisk hjärtsvikt varav klass III-IV	8,8% 4%	4,2% 1%	28,0% 19%	9,6% 3%	8,5% 5%
Annan kardiell diagnos än hjärtsvikt	4,4%	7,4%	5,6%	6,7%	3,3%

P= paclitaxel, T= trastuzumab, AK= antracyclinkombination
Källa [8]

De flesta patienter som utvecklat hjärtsvikt i studierna har förbättrats med sedvanlig medicinsk behandling [6]. Den sanna biverkningsprofilen avseende hjärtbiverkningar är inte fullt känd eftersom hjärtfunktionen inte följdes prospektivt i hela studiepopulationen. Orsaken till dessa biverkningar är ännu inte kartlagd. En möjlig förklaring kan vara att HER2 antigenet finns i små mängder även i hjärtmuskulaturen.

I gruppen som behandlades med trastuzumab i kombination med antracyclin förekom mindre allvarliga biverkningar i större utsträckning än i gruppen som enbart fick antracyclin. De biverkningar som rapporterats är bland annat frossa, feber, huvudvärk, smärta, kardiomyopati (hjärt-kärlpåverkan), hosta, dyspné (andnöd), ryggvärk, illamående, kräkningar, diarré, dehydrering (uttorkning), hypokalemi, infektion, leukopeni (sänkt antal vita blodkroppar), faryngit (svalginfektion) och sömnbesvär.

Biverkningar var även vanligare vid kombinationen trastuzumab och paclitaxel, jämfört med behandling med enbart paclitaxel. De biverkningar som oftare förkom vid kombinationsbehandling var till exempel frossa, feber, ledvärk, sömnbesvär, diarré, hosta, takykardi (snabb hjärtrytm), akne, "rush" (rodnad), näsblödning, hypertoni, herpes simplex, rinit (inflammation i näshålans slemhinnor), sinuit (bihåleinflammation) och infektion.

Biverkningarna bör bedömas i ljuset av att behandlingen avser en livshotande sjukdom.

Kostnader och kostnadseffektivitet

Det finns inga publicerade hälsoekonomiska analyser avseende kostnadseffektiviteten (kostnad per vunnen levnadsmånad). De ekonomiska konsekvenserna för vården styrs av priset, kostnader för biverkningar, behandlingstidens längd och målgruppens storlek. Idag är data om den genomsnittliga behandlingstiden, biverkningar och målgruppens storlek osäkra.

Behandling med trastuzumab ges veckovis. Priset för trastuzumab i Sverige är 5 600 SEK per 150 mg ampull. Det kan antas att den inledande dosen motsvarar 2 ampuller vilket följs av en ampull per efterföljande vecka. I den randomiserade men ännu inte publicerade studien var mediantid till progression i gruppen som behandlades med trastuzumab i kombination med paclitaxel 31 veckor [7,10,11]. Kostnaden för att behandla 200–500 patienter utifrån ovanstående antaganden skulle uppgå till mellan 36 och 90 miljoner kronor.

Själva bestämningen av HER2 kostar 1 000–2 000 kronor per patient. Om FISH-teknik används blir kostnaden något högre. Denna kostnad uppstår för alla kvinnor som kommer att utredas för behandling med trastuzumab.

Sjukvårdens struktur och organisation

Behandling med trastuzumab kan ske i öppen vård med övervakningsbehov, vid sjukhus. Användning av trastuzumab för den målgrupp som initialt är aktuell, dvs kvinnor med metastaserad sjukdom med överuttryck av HER2 av grad 3+ bedöms få små effekter på sjukvårdens struktur och organisation.

Etiska aspekter

Då det förekommer allvarliga biverkningar utgör behandling med trastuzumab en viss risk för patienten. Denna risk måste vägas mot den förväntade nyttan för patienten och sjukdomens svårighetsgrad. I dagsläget är dock kunskapen om risker och förväntad nytta begränsad. Det är därför viktigt att patienterna involveras i beslut om behandling och ges en tydlig information om kunskapsläget.

Utbredning i Sverige

Hittills har användning av trastuzumab i Sverige skett i liten skala. I slutet av 1999 hade 48 licenser för behandling med trastuzumab godkänts av Läkemedelsverket. Huvudparten av dessa licenser var beviljade för onkologavdelningar på universitets- och länssjukhus i Mellansverige.

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA/CPMP godkände trastuzumab i maj 2000 och medlet registrerades i Europa den 28 augusti år 2000.

Pågående forskning

Flera studier av trastuzumab i kombination med cytostatika eller hormonell behandling vid metastaserad bröstcancer pågår eller planeras. Dessutom finns planer på en global randomiserad kontrollerad studie av trastuzumab i kombination med cytostatika som adjuvant terapi vid primär bröstcancerbehandling.

Sakkunnig

Jonas Bergh, Professor, Radiumhemmet, Karolinska sjukhuset och Karolinska institutet, Stockholm.

Granskare

Bertil Jonsson, MD, Läkemedelsverket, Uppsala

Synpunkter på dokumentet har inhämtats från Roche AB.

Referenser

1. Bergh J. Where next with stem-cell-supported high-dose therapy for breast cancer? *Lancet* 2000;355:944-945.
2. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Lieberman G, Slamon DJ. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17:2639-48.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. *Lancet* 1992;339:1-15,71-85.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-1467.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;352:930-942.
6. Läkemedelsverket, Produktresumé om Herceptin
<http://www.eudra.org/humandocs/PDFs/EPAR/Herceptin/177400sv4.pdf>
7. Norton L, Slamon D, Leyland-Jones B et al. Overall survival (OS) advantage to simultaneous chemotherapy (CRx) plus the humanized anti-Her2 monoclonal antibody Herceptin (H) in Her2-overexpressing (Her2+) metastatic breast cancer (MBC). *Proceedings of ASCO*, 1999, abstract 483.
8. Roche. Investigator brochure, Genetech Inc/F.Hoffman La Roche Ltd 2000, 18 september.
9. Slamon D, Clark G, Wong S et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the Her2/Neu oncogene. *Science* 1987;235:177-182.
10. Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S et al Addition of Herceptin (humanized anti-Her2 antibody) to first line chemotherapy for Her2 overexpressing metastatic breast cancer (Her2+/MBC) markedly increases anticancer activity: A randomized, multinational controlled phase III trial. *Proceedings of ASCO*, 1998, abstract 377.
11. Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S. Herceptin ® improves time to progression following chemotherapy in women with metastatic breast cancer. *ECCO 10. The European Cancer Conference*, 12-16 September 1999. In: *Eur J Cancer* 1999;35,suppl 4 abstract 1261.