

## Behandling med målriktade läkemedel (bevacizumab, sorafenib tosylat, sunitinib, temsirolimus) vid njurcancer

### Effekt, livskvalitet, kostnadseffektivitet

#### Inledning

Njurcancer drabbar årligen cirka 1 000 personer i Sverige. Bevacizumab, sorafenib tosylat, sunitinib och temsirolimus är nya behandlingsalternativ vid avancerad/spridd njurcancer. De hämmar på olika sätt cancercellens tillväxt och har använts i Sverige sedan år 2006.

Här sammanfattar och kommenterar SBU en rapport från National Institute for Health Research i Storbritannien där man sammanställt det vetenskapliga underlaget för betydelsen av olika målriktade läkemedel vid spridd njurcancer.

#### Kommenterad rapport

Thompson Coon J, Hoyle M, Green C, Liu Z, Welch K, Moxham T, et al. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2010;14(2).

Publikationsdatum: Januari 2010  
Senaste sökdatum: Februari 2008

#### SBU:s kommentar

Den brittiska originalrapporten redovisar en förlängd progressionsfri överlevnad i storleksordningen 3 till 6 månader vid behandling med målriktade läkemedel jämfört med kontroll. Läkemedlen är godkända och har introducerats i Sverige enligt de riktlinjer som European Association of Urology angivit och rekommenderas i det Svenska nationella vårdprogrammet för njurcancer 2008.

De målriktade läkemedlen har olika specifika biverkningar beroende på verkningsmekanismer och vilka av cancercellens signalvägar som påverkas. Biverkningarna är inte ovanliga, reversibla men måttliga, och leder till utsättning hos var tionde patient. Vid kombination med interferon tillkommer dessutom influensaliknande biverkningar och dosreduktioner är vanliga. Vid mer allmänt bruk är biverkningsfrekvensen högre än inom kontrollerade studier.

- Trots att samtliga läkemedel som studerats i rapporten, sunitinib (Sutent), bevacizumab (Avastin), temsirolimus (Torisel) samt sorafenib (Nexavar), leder till bättre effekter än interferon eller "best supportive care" (se Resultat), så förefaller de inte vara kostnadseffektiva, enligt originalrapporten. Det beror på att effekterna av behandlingarna är måttliga och kortvariga samtidigt som kostnaden är hög. I rapporten har analyserna gjorts utifrån hälso- och sjukvårdens perspektiv, medan ett samhällsperspektiv rekommenderas i Sverige. Eftersom Sverige inte använder sig av absoluta tröskelvärden för kostnadseffektivitet utan även väger in patientgruppens behov, är det möjligt att läkemedlen kan uppfattas som kostnadseffektiva i Sverige. Det finns behov av hälsoekonomiska studier med samhällsperspektiv tillämpade på svenska förhållanden (se Etisk kommentar).
- På initiativ från Nationella Läkemedelsrådet inom onkologi har man 2010 startat en webbaserad registrering av de målriktade läkemedlen nationellt vad gäller behandlingseffekt, tid till sjukdomsprogress och död. Om man vill göra hälsoekonomiska analyser bör mått användas som möjliggör beräkning av QALY.
- Sedan originalrapporten skrevs har ytterligare två läkemedel, everolimus (Afinitor) och pazopanib (Votrient), registrerats för behandling av avancerad njurcancer i Sverige. Studier pågår bl a med att optimera urval av patienter till bästa behandling samt förbättra effekten genom sekundärbehandling med de olika läkemedlen.

#### Etisk kommentar

Avvägningen mellan kostnader för och nytta med läkemedelsbehandling är en grannlaga uppgift med tydliga etiska dimensioner. Nyttan i form av livskvalitet är svårt att mäta på en kontinuerlig skala över livet som helhet. Vad som är värdefullt kan skifta radikalt under olika förhållanden och skeden i livet. Det finns

sannolikt en betydande marginalnytta när det gäller livskvalitet som de hälsoekonomiska modellerna sällan räknar med, dvs den upplevda nyttan av en relativt kort tidsvinst kan i vissa situationer, t ex i livets slutskede, vara stor. För en svårt cancersjuk patient, liksom för anhöriga, kan en förlängd tidsfrist med 3 till 6 månader då cancer inte tillväxer upplevas som en mycket väsentlig vinst.

Den hälsoekonomiska beräkningsmodell som använts i rapporten förutsätter att man kan väga samman kostnader och nytta för olika behandlingar i en total utilitaristisk modell. Det innebär att man bör välja den behandling som ger upphov till mest nytta i förhållande till kostnad. Patienter med ovanliga sjukdomar kan missgynnas av ett sådant synsätt, då lönsamheten i och incitamenten för att utveckla nya terapier för dessa är mindre. En alternativ möjlig utgångspunkt för en prioritering är att utgå från att varje individ bör få minst en chans till ett värdefullt liv även om kostnaderna är relativt höga.

Samhällets betalningsvilja kan variera beroende på vilken sjukdom som behandlas och vilken livssituation patienten befinner sig i, vilket påverkar svåra prioriteringsbeslut.

## Sammanfattning av originalrapporten

### Om studierna

Rapporten bygger på åtta studier varav sex är randomiserade kontrollerade studier (RCT). Majoriteten av studierna är internationella multicenterstudier mestadels utförda i Nordamerika och Europa. Drygt 4 000 patienter ingick i studierna. Sex av studierna var industrisponsrade.

Inklusionskriterier var patienter med avancerad/metastaserad (spridd) njurcellscancer. De primära effektmåten var total och progressionsfri överlevnad.

Läkemedelsbehandlingar som undersöktes i studierna:

- Bevacizumab plus interferon-alfa (IFN-alfa) samt sunitinib jämfördes med IFN-alfa vid primär behandling av patienter som tolererade interferonbehandling (3 studier, 2 131 patienter).

- Temsirolimus jämfördes med IFN-alfa och temsirolimus plus IFN-alfa vid primär behandling av patienter med dålig prognos<sup>1</sup> (1 studie, 625 patienter).
- Sorafenib jämfördes med placebo vid andra linjens behandling av patienter där flertalet tidigare erhållit behandling med IFN-alfa eller interleukin-2 (2 studier, 1 105 patienter).
- Sunitinib jämfördes med historiska data vid andra linjens behandling av patienter som tidigare erhållit IFN-alfa eller interleukin-2 (2 studier, 169 patienter).

De flesta patienterna i studierna hade klarcellig<sup>2</sup>, metastaserad njurcellscancer och hade genomgått kirurgisk behandling (nefrektomi). Studierna inkluderade inte patienter med hjärnmetastaser och endast få patienter med metastaser i skelett. De patienter som inkluderades hade låga eller medelhöga prognostiska riskfaktorer, bedömt enligt modifierade Memorial Sloan Kettering Center Kriterier. Vid studier av temsirolimus inkluderades även patienter med njurcancer av icke klarcellstyp som inte genomgått nefrektomi och med sämre prognos, dvs fler prognostiska riskfaktorer.

Rapporten har inte identifierat någon publicerad ekonomisk utvärdering inom området. Däremot granskar rapporten fyra opublicerade hälsoekonomiska modeller som är skapade av de företag som tillhandahåller respektive läkemedel (se Hälsoekonomi enligt originalrapporten).

### Resultat

Korta uppföljningstider samt svårigheter att erhålla resultat avseende total överlevnad, pga byte till annan behandling efter sjukdomsprogress, har gjort att författarna i första hand har studerat progressionsfri överlevnad.

Bevacizumab plus interferon-alfa (IFN-alfa) ökar den progressionsfria överlevnaden hos patienter med metastaserad njurcellscancer jämfört med IFN-alfa behandling (median progressionsfri överlevnad 10,2 respektive 5,4 månader<sup>3</sup>).

Sunitinib ökar den progressionsfria överlevnaden hos patienter med metastaserad njurcellscancer jämfört med IFN-alfa (median progressionsfri överlevnad 11 respektive 5 månader).

<sup>1</sup> Definierat som patienter med minst tre prognostiska riskfaktorer enligt modifierade Memorial Sloan Kettering Cancer Center-kriterier (se faktabeskrivning).

<sup>2</sup> Njurcancer kan indelas i fem grupper efter genetiska egenskaper. Klarcellig eller konventionell njurcancer är vanligast och omfattar cirka 70–75 procent av all njurcancer.

<sup>3</sup> Efter originalrapportens litteratursökning har slutliga resultat publicerats avseende total överlevnad. Median total överlevnad för bevacizumab plus interferon-alfa var 18,3 månader jämfört med 17,4 månader för interferon-alfa behandling (se lästips).

Temsirolimus ökar den totala överlevnaden hos patienter med dålig prognos jämfört med IFN-alfa (median total överlevnad 10,9 månader respektive 7,3 månader).

Sorafenib ökar den progressionsfria överlevnaden jämfört med "best supportive care" vid andra linjens behandling (median progressionsfri överlevnad 5,5 respektive 2,8 månader).

### Biverkningar

Förekomsten av biverkningar vid behandling med bevacizumab, sunitinib, sorafenib eller temsirolimus var jämförbara med biverkningar vid interferon-alfa behandling, men såg delvis annorlunda ut.

### Bevacizumab och interferon-alfa

De vanligaste biverkningarna var feber (45 procent), aptitlöshet (36 procent) och orkeslöshet (33 procent). Dessutom var proteinuri, förhöjt blodtryck och blödningar associerade med behandlingen.

### Sunitinib

Diarré (53 procent), orkeslöshet (51 procent), illamående (44 procent), förhöjt blodtryck (24 procent) och hand-fotsyndrom<sup>4</sup> (20 procent) rapporterades som de vanligaste biverkningarna. I blodprover redovisades avvikelser från normal blodbild, bl a anemi samt leukocyt- och trombocytbrist.

### Sorafenib

Hos patienter behandlade med sorafenib var de vanligaste biverkningarna diarré (43 procent) orkeslöshet (37 procent), hand-fotsyndrom (30 procent), hårfall (27 procent), illamående (23 procent) och förhöjt blodtryck (17 procent).

### Temsirolimus

Orkeslöshet var den vanligaste biverkningen av behandlingen. Andra vanligt förekommande biverkningar var illamående, aptitlöshet och feber.

### Hälsoekonomi enligt originalrapporten

Rapporten har inte identifierat någon publicerad ekonomisk utvärdering inom området. Däremot granskar rapporten fyra opublicerade hälsoekonomiska modeller som är skapade av de företag som tillhandahåller respektive läkemedel. Dessutom har rapportens författare skapat en modell som studerar kostnadseffektiviteten av sunitinib, bevacizumab, temsirolimus samt sorafenib. Samtliga modeller beräknar den extra kostnad som uppkommer för att vinna ett kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) genom respektive behandling. I rapporten

används ett tröskelvärde på 30 000 brittiska pund (cirka 345 000 kronor) per vunnet QALY och om kostnaden per vunnet QALY överstiger tröskelvärdet dras slutsatsen att behandlingen inte är kostnadseffektiv.

### Sunitinib

Pfizer har skapat en modell som studerar sunitinib jämfört med interferon-alfa (IFN-alfa) eller "best supportive care". Kostnaden per vunnet QALY för sunitinib jämfört med IFN-alfa skattades till cirka 330 000 kronor. Rapporten är kritisk mot flera aspekter i denna modell. I rapportens egen modell uppnås högre kostnad per vunnet QALY; 820 000 kronor. Rapportens slutsats är därför att sunitinib inte kan uppfattas som kostnadseffektiv.

### Bevacizumab

Roche har skapat en modell som studerar bevacizumab plus IFN-alfa jämfört med endast IFN-alfa. Modellen visar att kostnaden per vunnet QALY för bevacizumab plus IFN-alfa är 860 000 kronor jämfört med endast IFN-alfa. I rapportens egen modell höjs kostnaden per vunnet QALY till cirka 2 miljoner kronor. Bevacizumab anses därför inte vara kostnadseffektivt.

### Temsirolimus

Wyeths modell för att bedöma kostnadseffektiviteten av temsirolimus jämfört med IFN-alfa som primär behandling baseras på patienter med dålig prognos. Kostnaden per vunnet QALY beräknas till 640 000 kronor. Rapporten noterar flera invändningar mot denna modell och i rapportens egen modell skattas en kostnad på 940 000 kronor per vunnet QALY. Slutsatsen är därför att temsirolimus inte uppfattas som en kostnadseffektiv behandling.

### Sorafenib

Bayer har skapat en modell som studerar sorafenib jämfört med "best supportive care". Resultatet av kostnadseffektsanalysen har tagits bort ur rapporten då företaget önskat detta. Rapporten har dock inga stora invändningar mot denna modell. I rapportens egen modell skattas kostnaden per vunnet QALY till 1,2 miljoner kronor. Sorafenib förefaller därför inte vara en kostnadseffektiv behandling.

### Slutsatser enligt originalrapporten

- Behandling med bevacizumab plus interferon-alfa (IFN-alfa) och sunitinib ökar den progressionsfria överlevnaden hos patienter med metastaserad njurcellscancer jämfört med IFN-alfa vid primär behandling.

<sup>4</sup> Förtjockad hud på händer och fötter med ofta smärtande sprickbildning och sår vilket kan ge betydande funktionsinskränkning.

- Temeirolimus har bättre effekt avseende överlevnad än IFN-alfa för patienter med metastaserad njurcancer och dålig prognos.
- Sorafenib ökar den progressionsfria överlevnaden signifikant bättre än "best supportive care" vid andra linjens behandling.
- Förekomsten av biverkningar med de undersökta läkemedlen är jämförbara med IFN-alfa behandling. Men biverkningarna ser annorlunda ut.
- Behandling med sorafenib ger signifikant ökad förekomst av förhöjt blodtryck och hand-fotsyndrom jämfört med placebo.
- Inget av de studerade läkemedlen förefaller vara kostnadseffektiva behandlingar.

#### **SBU:s granskning av originalrapporten**

Vid SBU:s kvalitetsbedömning av originalrapporten användes en granskningsmall för systematiska översikter (AMSTAR). Granskningen visade att litteratursökning, studieurval och dataextraktion uppfyllde definierade kvalitetskrav för en systematisk översikt.

### Om njurcancer

Njurcancer utgör cirka 2 procent av all diagnostiserad cancer i Sverige. År 2007 diagnostiserades njurcancer hos 563 män och 365 kvinnor. Den åldersstandardiserade incidensen har de senaste 20 åren minskat såväl hos män som hos kvinnor, från 14 till 7,9 personer per 100 000 invånare. Orsaken till detta är okänd. Antalet personer som dör i sin sjukdom är relativt konstant med cirka 600 personer per år. Kända riskfaktorer är rökning, fetma och övervikt. Medelålder vid diagnos är 67 år (incidenstopp 60–80 år). Vid ärftlig njurcancer, som utgör 5 procent av fallen, sker insjuknandet i yngre åldrar och dessa patienter har oftare tumörer i båda njurarna.

### Behandling av njurcancer

Behandlingen är i första hand kirurgisk med nefrektomi (borttagande av en njure). Histopatologisk typ, malignitetsgrad och kliniskt stadium avgör prognosen. Den relativa femårsöverlevnaden vid njurcancer är nästan 60 procent och motsvarande tioårsöverlevnad inte fullt 50 procent. Vid lokaliserad sjukdom är femårsöverlevnaden 90–95 procent. I en tredjedel av fallen har det skett en metastasering när cancerdiagnosen ställs och det finns då skäl till generell behandling. Cytostatika har då ingen plats som behandling. Immunmodulerande behandling med interferon (i Europa) och interleukin-2 (i USA) har hittintills använts som standardterapi men har blygsamma effekter, dock finns långtidsöverlevande patienter (3–4 procent) beskrivna. Interferon-alfa är den enda immunomoduleraren som är godkänd för användning vid njurcancer i Sverige.

### Målriktade läkemedel vid njurcancer

Gemensamt för de målriktade läkemedlen är att de blockerar antingen receptorer för tillväxt på cancer-cellens yta eller de intracellulära signalvägar som styr celledelning och tillväxt. Vid klarcellig njurcancer ökar tillväxtfaktorerna VEGF (vascular endothelial factor) och TGF-alfa (transforming growth factor-alpha) vilket leder till tillväxt av såväl tumör som dess blodkärl. Bevacizumab (Avastin) är en antikropp som blockerar VEGF och leder till sämre nybildning av kärl hos tumören. VEGF:s intracellulära signalvägar påverkas av tyrosinkinashämmarna sunitinib (Sutent) och sorafenib (Nexavar). Dessa läkemedel hämmar även PDGF (platelet derived growth factor) som påverkar bildning av små blodkärl. Sutent påverkar också tillväxtfaktorn TGF-alfa som ofta är uppreglerad i cancerceller. Temsirolimus (Torisel) hämmar tillväxtfaktorn mTOR (mammalian target of rapamycin). Målriktade läkemedel bedöms vara lämpliga för cirka 50 procent av de patienter som har avancerad njurcancer.

### Memorial Sloan Kettering Center Criteria (MSKCC)

Prognostiska riskfaktorer enligt modifierade Memorial Sloan Kettering Center Criteria (MSKCC):

- Mindre än 1 år från primär diagnos till randomisering
- Lågt Karnofsky performance status (60 eller 70 procent)
- Högt laktatdehydrogenas (>1,5 gånger övre normalvärde)
- Lågt serumhemoglobin (< nedre normalvärde)
- Högt korriberat serumkalcium (>2,5 mmol/L)
- Metastasering till mer än ett organ

### Riskklassificering

Låg risk: Inga av ovanstående riskfaktorer

Intermediär risk: 1–2 riskfaktorer

Hög risk:  $\geq 3$  riskfaktorer

**Ordförklaringar****QALY**

Kvalitetsjusterade levnadsår (QALY, quality-adjusted life year) kombinerar värdet av en individs hälsorelaterade livskvalitet med tiden för hälsotillståndet. Den hälsorelaterade livskvaliteten mäts i form av en QALY-vikt där full hälsa sätts till värdet 1 och död sätts till värdet 0. Ett QALY definieras som 1 år i full hälsa.

**Betalningsvilja för ett QALY/tröskelvärde**

Samhället är berett att betala för bättre hälsa som ofta mäts i QALY. Samhällets resurser är dock begränsade och det gör att det finns en gräns för hur mycket samhället är berett att betala för en behandling som förbättrar QALY. Den gränsen kallas för tröskelvärde eller maximal betalningsvilja för ett QALY. I Sverige finns ingen exakt gräns för detta tröskelvärde utan det beror även på patienternas behov. I Storbritannien används ett tröskelvärde på 30 000 brittiska pund (cirka 345 000 kronor). Eftersom Sverige och Storbritannien har något olika rekommendationer kring betalningsvilja för ett QALY så kan slutsatserna av hälsoekonomiska studier skilja sig åt.

**Lästips**

European Association of Urology. Guidelines on renal cell carcinoma; 2010.

Nationellt vårdprogram. Njurcancer 2008.

Socialstyrelsen. Cancer i siffror 2009.

Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.

Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. p 196. In: MacLeod CM (Editor). *Evaluation of chemotherapeutic agents*. Columbia University Press; 1949. Karnofsky performance status (original scale as defined by Karnofsky 1949).

Rini, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa. *J Clin Oncol* 2010;28:2137-43.

**Projektgrupp****Sakkunnig**

Christer Lindholm, docent överläkare, onkologiskt centrum, Universitetssjukhuset Linköping

**Etiskt sakkunnig**

Mats G Hansson, professor, Institutionen för forsknings- och bioetik, Uppsala universitet

**Granskare**

Sven Lundstam, docent överläkare, verksamhet urologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg

**Projektledare**

Mikael Nilsson, SBU

**Hälsoekonom**

Thomas Davidson, SBU

**Kommenterad rapport**

Thompson Coon J, Hoyle M, Green C, Liu Z, Welch K, Moxham T, et al. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2010;14(2).

**SBU utvärderar sjukvårdens metoder**

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU Kommenterar och sammanfattar utländska medicinska kunskapsöversikter. SBU granskar översikten men inte de enskilda studierna. Forskning som förändrar kunskapsläget kan ha tillkommit senare.

SBU Kommenterar publicerad: 2010-11-23  
Originalrapporten publicerad: Januari 2010  
Rapporten kan hittas på [www.sbu.se/njurcancer10](http://www.sbu.se/njurcancer10).

Läs fler SBU Kommenterar på [www.sbu.se](http://www.sbu.se)

Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU  
Programchef: Jan Liliemark, SBU  
Grafisk produktion: Åsa Isaksson, SBU

SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering  
Box 3657, 103 59 Stockholm • Olof Palmes Gata 17  
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60  
E-post: [info@sbu.se](mailto:info@sbu.se) • [www.sbu.se](http://www.sbu.se)