

# Aromatshämmande läkemedel vid bröstcancer

SBU ALERT-RAPPORT NR 2005-03 • 2005-03-02 • WWW.SBU.SE/ALERT



## Sammanfattning och slutsatser

**METOD OCH MÅLGRUPP** Årligen upptäcks cirka 6 500 nya fall av bröstcancer i Sverige. Tidiga stadier av sjukdomen behandlas med kirurgi. Därtill kan olika typer av tilläggsbehandling (adjuvant behandling) ges, exempelvis hormonella läkemedel. Trots adjuvant hormonbehandling återinsjuknar cirka 13 procent av patienterna inom fem år. Sjukdomen har då övergått i en mer avancerad form med tumorspridning utanför bröstkörteln och de regionala lymfkörtlarna.

För att avgöra om patienten har förutsättning att dra nytta av hormonell behandling undersöks om tumörerna är receptorpositiva, dvs uttrycker östrogen- och/eller progesteronreceptorer, vilket cirka 70 procent av bröstcancertumörerna gör. Det är huvudsakligen östrogen som har en stimulerande effekt på tumörtillväxten. När hormonproduktionen i äggstockarna upphör, efter menopaus, produceras östrogen huvudsakligen genom en hormonomvandling i perifer vävnad med hjälp av enzymet aromatas. Genom att tillföra aromatshämmande läkemedel kan östrogenproduktionen dämpas med lägre östrogennivåer som följd.

Aromatshämmande läkemedel var tidigare endast godkänt för andra linjens behandling, dvs utgjorde ett behandlingsalternativ först när behandling med östrogenreceptorantagonister (tamoxifen) inte längre har effekt vid avancerad bröstcancersjukdom. Nu är dock aromatshämmande läkemedel (anastrozol och letrozol) även godkända som första linjens behandling, dvs ett alternativ redan inledningsvis, vid avancerad bröstcancer samt som adjuvant behandling (anastrozol och letrozol) av tidig bröstcancer. Det är i dagsläget svårt att bedöma hur stor den totala potentiella målgruppen för behandlingen är.

**FRÅGESTÄLLNING** Frågeställningen i denna utvärdering är huruvida aromatshämmande läkemedel är mer effektiva än östrogenreceptorantagonister vid adjuvant behandling av bröstcancer respektive som första linjens behandling vid avancerad bröstcancer hos kvinnor efter menopaus.

**PATIENTNYTTA** *Avancerad sjukdom:* I tre randomiserade studier, sammanlagt omfattande drygt 1 800 patienter, har palliativ behandling med aromatshämmande läkemedel som första linjens behandling vid avancerad bröstcancer jämförts med behandling med läkemedlet tamoxifen. Resultat från två av studierna visade att i den grupp som behandlades med aromatshämmande läkemedel dröjde det 3–5 månader längre innan sjukdomen progredierade (gradvis försämrades). Den tredje studien påvisade dock ingen skillnad.

*Adjuvant behandling:* I en randomiserad studie, omfattande drygt 9 000 kvinnor, jämfördes adjuvant behandling med aromatshämmande läkemedel (anastrozol) med tamoxifenbehandling. Resultaten visade, vid uppföljning efter drygt fem år, att i gruppen som behandlades med anastrozol fick 18,4 procent återfall jämfört med 20,9 procent i gruppen som behandlades med tamoxifen. Dessa resultat utgjorde underlag för godkännandet av anastrozol för adjuvant behandling av östrogenreceptorpositiv bröstcancer hos kvinnor efter menopaus. I en studie där det aromatshämmande läkemedlet exemestan jämfördes med tamoxifen visades efter tre års uppföljning resultat till fördel för exemestan. Även i en studie där drygt 5 000 patienter, efter fem års behandling med tamoxifen, randomiserades till behandling med det aromatshämmande

läkemedlet letrozol respektive placebo visades en förbättring av den sjukdomsfria överlevnaden för gruppen som behandlades med aromatshämmande läkemedel. Det är ännu för tidigt att utvärdera effekt på total överlevnad i dessa studier eftersom för få händelser (dödsfall) inträffat.

*Komplikationer och biverkningar:* De vanligaste biverkningarna vid behandling med aromatshämmande läkemedel är blodvallningar, illamående och torra slemhinnor i underlivet. Totalt sett, med reservation för de korta uppföljningstider som hittills råder, har aromatshämmande läkemedel visats ge färre biverkningar än tamoxifen, exempelvis minskad risk för tromboemboliska komplikationer. Adjuvant behandling med aromatshämmande läkemedel påverkar dock skelettet och ger en ökad incidens av frakturer. För att kartlägga skelettbiverkningar på ännu längre sikt behövs fortsatt uppföljning.

**EKONOMISKA ASPEKTER** Läkemedelskostnaden för aromatshämmande läkemedel uppgår till cirka 14 000 kronor per år jämfört med drygt 1 000 kronor för tamoxifen. En konsekvent övergång från tamoxifen till aromatshämmande läkemedel skulle för hela landet innebära en ökad årlig kostnad med drygt 8 miljoner kronor vid behandling av avancerad sjukdom och med drygt 100 miljoner kronor vid adjuvant behandling.

Det finns flera hälsoekonomiska modellstudier av kostnadseffektivitet där aromatshämmande läkemedel används som första linjens behandling vid avancerad bröstcancersjukdom. De visar sammantaget att användning av aromatshämmande läkemedel leder till en måttlig kostnadsökning per vunnet levnadsår jämfört med östrogenreceptorantagonister. I en modellstudie har kostnaden per vunnet levnadsår för adjuvant behandling med anastrozol uppskattats till 300 000 kronor när beräkningen gjorts på 20 års sikt och 8,2 miljoner kronor vid beräkning på 4 års sikt. På grund av kort uppföljningstid i de studier från vilka kliniska data hämtats, saknas kunskap om vilka effekter behandlingen får på vårdkonsumtion och överlevnad. Det går därför inte att dra några säkra slutsatser från dessa modellanalyser.

### SBU:s bedömning av kunskapsläget

Behandling med aromatshämmande läkemedel som första linjens behandling vid avancerad bröstcancer har visats förlänga tiden till dess att sjukdomen progredierar (Evidensstyrka 1)\*.

Adjuvant behandling med aromatshämmande läkemedel har visat sig minska risken för återfall vid uppföljning som gjorts efter upp till cirka fem år (Evidensstyrka 1)\*. Det finns ännu ingen vetenskaplig dokumentation om effekterna på längre sikt beträffande överlevnad och biverkningar. Det finns begränsad kunskap om kostnadseffektiviteten.

*\*Detta är en gradering av styrkan i det vetenskapliga underlaget som en slutsats grundas på. Graderingen görs i fyra nivåer; Evidensstyrka 1 = starkt vetenskapligt underlag, Evidensstyrka 2 = måttligt starkt vetenskapligt underlag, Evidensstyrka 3 = begränsat vetenskapligt underlag, Evidensstyrka 4 = otillräckligt vetenskapligt underlag.*

## Aromatashämmande läkemedel vid bröstcancer

Rapporten är framtagen av SBU i samarbete med:

- **Eva Liliemark** (sakkunnig), Klinisk utredare, Läkemiddelsverket, Uppsala,
- **Cindy Wong** (sakkunnig), Klinisk utredare, Läkemiddelsverket, Uppsala,
- **Jonas Bergh** (granskare), Överläkare, Professor, Cancercentrum Karolinska (CCK) och Radiumhemmet, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm,
- **Carsten Rose** (granskare), Överläkare, Verksamhetschef, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund.

### Problembeskrivning

Varje år upptäcks cirka 6 500 nya fall av bröstcancer i Sverige. Cirka 70 procent av bröstcancertumörerna är receptorpositiva, dvs uttrycker östrogen- och/eller progesteronreceptorer. Det är huvudsakligen det kvinnliga könshormonet östrogen som har en stimulerande effekt på tumörtillväxten.

När hormonproduktionen i äggstockarna upphör, efter menopaus, produceras östrogen genom en hormonomvandling i perifer vävnad. Denna hormonomvandling innebär att androgener (manliga könshormoner) omvandlas till det kvinnliga könshormonet östrogen med hjälp av enzymet aromatas. Aromatashämmande läkemedel blockerar denna hormonomvandling så att östrogennivåerna sjunker. Den stimulerande effekt som östrogen kan ha på bröstcancer uteblir därmed. Eftersom äggstockarna inte påverkas av aromatashämmare är dessa läkemedel endast effektiva hos kvinnor som uppnått menopaus.

Endast 50–60 procent av de receptorpositiva tumörerna är dock hormon känsliga, dvs svarar positivt på hormonbehandling genom att tumörstorleken minskar eller förblir oförändrad i minst sex månader.

Tidiga stadier av bröstcancer behandlas med kirurgi. Beroende på tumörsjukdomens svårighetsgrad ges olika former av tilläggsbehandling, *adjuvant behandling*, för att minska risken för återfall. Om tumören är receptorpositiv kan det vara aktuellt med hormonell behandling. Adjuvant standardbehandling av östrogenreceptorpositiv bröstcancer hos kvinnor efter menopaus har hittills huvudsakligen utgjorts av preparatet tamoxifen (östrogenreceptorantagonist) under fem år. Sådan behandling, jämfört med ingen adjuvant hormonbehandling alls, har för kvinnor över 50 år minskat risken för att återinsjukna med 45 procent inom en tioårsperiod [1]. När tamoxifen gavs efter

cytostatikabehandling, i adjuvant syfte, minskade risken med 54 procent.

Trots adjuvant behandling med tamoxifen återinsjuknar cirka 13 procent av patienterna inom fem år. Sjukdomen har då övergått i en mer avancerad form. Med avancerad bröstcancer menas att tumörspridning skett utanför bröstvävnaden och de regionala lymfkörtlarna (metastasering). Botande behandling för avancerad bröstcancer saknas. Den behandling som ges är därför inriktad på symtomlindring och förlängd överlevnad (palliativ behandling).

Tidigare har tamoxifen varit det enda preparat som funnits att tillgå som *första linjens behandling* (ett alternativ då behandlingen inleds) vid östrogenreceptorpositiv avancerad bröstcancer hos kvinnor efter menopaus [2]. Hormonbehandling kan ges enbart eller i kombination med cytostatika. Ibland utvecklas dock resistens mot tamoxifen varför detta preparat senare kan behöva ersättas med ett annat hormonellt aktivt läkemedel (andra linjens behandling).

### Frågeställning

Denna utvärdering baseras på en systematisk litteraturrenövring med fokus på de studier som ligger till grund för de senaste årens godkännanden av nya indikationer för aromatashämmande läkemedel. Den frågeställning som avses att besvaras är huruvida aromatashämmande läkemedel är mer effektiva än östrogenreceptorantagonister vid adjuvant behandling av bröstcancer respektive som första linjens behandling av avancerad bröstcancer hos kvinnor efter menopaus.

### Beskrivning av metoden

Det finns tre aromatashämmande läkemedel (anastrozol, letrozol och exemestan) som sedan flera år är godkända för *andra linjens behandling* vid avancerad bröstcancer. En jämförande studie har utförts mellan letrozol och anastrozol vid denna indikation, som visade att läkemedlen var snarlika beträffande både effekt och säkerhet. Dock sågs en skillnad i objektiv responsfrekvens till förmån för letrozol [3]. Aromatashämmande läkemedel ges i tablettform och behandlingen av avancerad bröstcancer pågår så länge effekt uppnås.

Jämförelser med andra hormonellt aktiva läkemedel som används som andra linjens behandling (megestrolacetat och aminoglutetimid) visade att aromatashämmande läkemedel hade likvärdig effekt med mindre biverkningar [4]. En kostnads-nyttoanalys visade att letrozol och anastrozol tolererades bättre än megestrolacetat och gav samma eller något ökad kvalitetsjusterad progressfri överlevnad medan kostnaden var likvärdig [5].

Två aromatashämmande läkemedel (anastrozol och letrozol) är nu också godkända för *första linjens behandling* av avancerad, hormonkänslig, bröstcancer hos kvinnor efter menopaus.

Under 2003 godkändes anastrozol även för *adjuvant behandling* av östrogenreceptorpositiv bröstcancer hos kvinnor efter menopaus. På basis av den praxis som gäller vid behandling med tamoxifen rekommenderas att behandlingen pågår under fem år.

Nyligen (2005) godkändes letrozol för *förlängd adjuvant behandling*, som ska ges efter det att behandling med tamoxifen under fem år har avslutats. Erfarenheten är ännu begränsad och därför är det inte fastställt hur länge denna behandling bör pågå. Median behandlingstid i kliniska studier är 2,4 år.

### Målgrupp

Målgruppen för behandling med aromatashämmande läkemedel är kvinnor som har bröstcancer och som genomgått menopaus. En förutsättning för att patienten ska kunna dra nytta av behandlingen är att tumören är östrogenreceptorpositiv, vilket idag rutinmässigt undersöks i samband med att diagnosen ställs. Preparat från operationen eller från en finnålsbiopsi används som underlag vid analysen. Av samtliga patienter med nyupptäckt bröstcancer beräknas cirka 60 procent ha genomgått menopaus. Av dessa beräknas cirka 70 procent ha receptorpositiv bröstcancer. Totalt innebär detta att av de cirka 6 500 nya fall av bröstcancer som årligen upptäcks är cirka 2 700 receptorpositiva tumörer hos kvinnor efter menopaus. Hälften av dessa uppskattas få recidiv under sin livstid. Hälften av de som får recidiv beräknas svikta på tamoxifen då det ges som första linjens behandling och drygt 5 procent tål inte tamoxifen. Den potentiella målgruppen för behandling med aromatashämmande läkemedel vid *avancerad sjukdom* beräknas således till cirka 800 kvinnor per år.

Eftersom cirka en tredjedel av tumörerna är så små att det inte blir aktuellt med behandling utgörs målgruppen för *adjuvant* hormonbehandling av en delmängd av de 2 700 som årligen upptäcks ha receptorpositiv bröstcancer. Totalt beräknas således knappt 2 000 kvinnor som genomgått menopaus vara aktuella för adjuvant hormonbehandling. I genomsnitt pågår hormonbehandlingen under fyra år, vilket innebär att cirka 8 000 patienter per år genomgår adjuvant hormonell behandling. Indikation för att använda aromatashämmande läkemedel i adjuvant syfte kan vara att det finns kontraindikationer för tamoxifen, exempelvis när det föreligger ökad risk för blodpropp.

### Relation till andra metoder

I Tabell 1 sammanfattas behandlingsalternativ för hormonell behandling av bröstcancer hos kvinnor efter menopaus.

## Patientnytta

### Hälsoeffekter

#### Avancerad sjukdom

I tre randomiserade kontrollerade studier har aromatashämmande läkemedel som första linjens behandling vid avancerad bröstcancer jämförts med tamoxifenbehandling [6–8]. Sammantaget ingick 964 patienter som behandlades med aromatashämmande läkemedel och 964 som behandlades med tamoxifen. Huvudresultaten finns sammanfattade i Tabell 2 nedan.

I två av studierna visas att tiden till dess sjukdomen progredierar, dvs gradvis övergår i en mer avancerad form (det mest intressanta effektmåttet på kort sikt) har kunnat förlängas med 3–5 månader [7,8]. Den tredje studien visade dock ingen skillnad [6]. Resultaten från dessa tre studier tyder på att letrozol är effektivare och att anastrozol förefaller vara minst lika effektivt som tamoxifen [4]. Det har framförts kritik mot dessa studier för att patientsammansättning och inklusionskriterier gör att de uppmätta skillnaderna är svårtolkade. Den största svagheten är att patienter med östrogenreceptornegativ sjukdom har inkluderats.

Patienter vars tumörer uttrycker onkgenen HER-2/neu (cirka 20 procent av primär bröstcancer) utgör en speciellt svårbehandlad grupp med dålig prognos och sämre effekt av tamoxifenbehandling. För denna grupp har man nyligen visat data som tyder på en bättre effekt av aromatashämmande läkemedel som primär behandling vid avancerad sjukdom [9] och som neoadjuvant behandling (gavs före kirurgisk behandling för att minska tumörstorleken) [10].

#### Adjuvant behandling

Resultat har redovisats från studier avseende adjuvant behandling med anastrozol, letrozol respektive exemestan vid receptorpositiv bröstcancer [11–13]. En randomiserad studie, där 9 366 kvinnor ingick, utgjorde underlag för godkännandet av anastrozol som primärt läkemedel vid adjuvant behandling av östrogenreceptorpositiv bröstcancer [11]. Utvärdering av resultatet efter i genomsnitt 33, 47 respektive 68 månader visas i Tabell 3.

Efter över fem års uppföljning (68 månader) såg man en signifikant ökning av sjukdomsfri överlevnad till fördel för anastrozol (hazard ratio 0,87,  $p=0,01$ ) [15]. Om man analyserar resultaten för de kvinnor som var receptorpositiva (84 procent av alla som inkluderats i studien) separat var riskreduktionen för återfall större (hazard ratio 0,83,  $p=0,005$ ). Denna jämförelse är den mest relevanta eftersom behandlingen endast är effektiv vid receptorpositiv bröstcancer. När det gällde den totala överlevnaden sågs ingen skillnad mellan grupperna. Dock behövs ytterligare uppföljning innan en meningsfull överlevnadsanalys kan genomföras pga att det i nuläget finns för få händelser (dödsfall). Kombinerad hormonell terapi med båda läkemedlen gav inte

**Tabell 1** Hormonellt aktiva läkemedel vid behandling av bröstcancer hos kvinnor efter menopaus (√ = preparatet är godkänt).

Preparat	Substans	Farmakologisk effekt	Indikation	
			Behandling av avancerad bröstcancer	Adjuvant behandling
Nolvadex® Tamoxifen NM Pharma® Tamoxifen Nordic®	Tamoxifen	Östrogenreceptor-antagonist	√	√
Fareston®	Toremifen	Östrogenreceptor-antagonist	√	
Megace®	Megestrolacetat	Progestagent hormon	√ Endast godkänt för andra linjens behandling	
Arimidex®	Anastrozol	Aromatashämmare	√	√
Aromasin®	Exemestan	Aromatashämmare	√ Endast godkänt för andra linjens behandling Studieresultat har rapporterats för första linjens behandling	Studieresultat har rapporterats
Femar®	Letrozol	Aromatashämmare	√	√ Godkänt för förlängd adjuvant hormonbehandling efter tamoxifen i fem år Studieresultat har rapporterats för tidig adjuvant behandling

någon behandlingsfördel jämfört med tamoxifen enbart. Patienterna kommer att följas under tio år.

Studier av adjuvant behandling med de aromatashämmande läkemedlen exemestan och letrozol har också publicerats. I en studie undersöktes om byte till aromatashämmaren exemestan efter 2–3 års behandling med tamoxifen var mer effektivt än enbart tamoxifen under 5 år. Vid uppföljning knappt tre år efter randomisering till respektive behandling hade 183 patienter i gruppen som fick exemestan fått återfall, jämfört med 266 i tamoxifen-gruppen [13]. Detta motsvarade en riskreduktion på 32 procent ( $p < 0,001$ ). En randomiserad studie, omfattande drygt 5 000 kvinnor, avbröts då man fann att letrozol hade gynnsam effekt på återfallsrisken när man gav det som förlängd adjuvant terapi efter fem års tamoxifenbehandling [12]. Efter en median uppföljningstid på 2,4 år minskade risken för återfall med 42 procent jämfört med placebo (hazard ratio 0,58,  $p = 0,00003$ ).

### Komplikationer och biverkningar

Bland de patienter som inom ramen för studier behandlats med aromatashämmande läkemedel var blodvallningar, illamående och torra slemhinnor i underlivet de vanligaste biverkningarna medan patienter som behandlats med tamoxifen oftare rapporterade vaginala blödningar. Generellt förekom färre biverkningar vid behandling med

aromatashämmande läkemedel jämfört med tamoxifen. Frekvensen av tromboemboliska komplikationer var lägre vid behandling med aromatashämmande läkemedel än vid tamoxifenbehandling i samtliga studier. Sammantaget förekom tromboemboliska komplikationer hos 3 procent av dem som behandlades med aromatashämmare jämfört med 5 procent vid behandling med tamoxifen (vid avancerad sjukdom) [6–8,11].

Vid adjuvant behandling under lång tid (5 år) av patienter som har en lång förväntad överlevnad är vissa säkerhetsaspekter särskilt betydelsefulla att beakta. Man har uppmätt en minskad bentäthet efter 12 månaders behandling med anastrozol, medan behandling med tamoxifen medförde ökad bentäthet. Patienterna i studien där anastrozol respektive tamoxifen gavs adjuvant hade en högre incidens av frakturer vid anastrozolbehandling (11 procent) jämfört med tamoxifenbehandling (7,7 procent) [15]. Patienterna undersöktes i detta avseende efter en median uppföljningstid på cirka fem år. För att kartlägga skelettbiverkningar på ännu längre sikt behövs fortsatt uppföljning. Påverkan av blodfetter har observerats vid behandling med aromatashämmare, men data är delvis motsägelsefulla. Långtidseffekter avseende påverkan på hjärta och kärl behöver därför också studeras närmare. Data från ATAC-studien visar ingen ökning av hjärt-kärlsjukdom efter fem år med anastrozol jämfört med tamoxifen.



**Tabell 2** Kliniska (fas III) studier av aromatashämmande läkemedel som första linjens behandling vid avancerad bröstcancer.

	<b>Anastrozol 1 mg jämfört med tamoxifen 20 mg Europa [6]</b>	<b>Anastrozol 1 mg jämfört med tamoxifen 20 mg USA [7]</b>	<b>Letrozol 2,5 mg jämfört med tamoxifen 20 mg [8]</b>
Patientantal	340 vs 328	171 vs 182	453 vs 454
ER+ och/eller PR+ (%)	45,3 vs 43,9	88,3 vs 89	65 vs 67
Remissionsfrekvens (%)	32,9 vs 32,6	21 vs 17	30 vs 20* (p = 0,0006)
Stabil sjukdom $\geq$ 24 veckor (%)	23,2 vs 22,9	38 vs 28,6	19 vs 18
Median tid till progress (TTP) (månader)	8,2 vs 8,3	11 vs 5,6* (p=0,005)	9,3 vs 5,9* (p=0,0001)

ER+ och/eller PR+ (%) = andel patienter med östrogen- och/eller progesteronreceptorpositiv tumör.

\* Statistisk analys: remissionsfrekvens – logistic regression, tid till progress och överlevnadstid – Cox proportional hazards regression model, log-rank test, Kaplan-Meier metod.

## Ekonomiska aspekter

### Kostnad

Årskostnaden för aromatashämmande läkemedel är i genomsnitt cirka 14 000 kronor, vilket kan jämföras med cirka 1 100 kronor för tamoxifen. En konsekvent övergång från tamoxifen till aromatashämmande läkemedel vid avancerad bröstcancersjukdom skulle för hela landet innebära en ökad årlig läkemedelskostnad på cirka 8 miljoner kronor. En övergång från tamoxifen till aromatashämmande läkemedel som adjuvant behandling skulle, om man räknar med en genomsnittlig behandlingstid på fyra år, innebära en årlig merkostnad på drygt 100 miljoner kronor.

### Kostnadseffektivitet

#### Första linjens behandling vid avancerad sjukdom

I fem modellanalyser har aromatashämmande läkemedel jämförts med tamoxifen som första linjens behandling för kvinnor med avancerad bröstcancer [16–20].

I en engelsk kostnadseffektivitetsanalys [18] hämtades effektdata från en randomiserad klinisk studie där 239 kvinnor behandlades med aromatashämmare och 228 med tamoxifen [8]. Eftersom resultatet i den kliniska studien inte beskrev händelseförloppet under patienternas hela livstid gjordes antaganden om detta utifrån uppgifter från litteraturen samt med hjälp av expertbedömningar. I modellen simulerades händelser från behandlingsstart till död. Analysen visade att behandling med aromatashämmare skulle kunna leda till en extra kostnad på cirka 30 000 kronor<sup>1</sup> per vunnet levnadsår jämfört med behandling med tamoxifen. Om hänsyn togs till skillnader i livskvalitet blev kostnaden cirka 50 000 kronor<sup>2</sup> per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår.

En annan engelsk kostnadseffektivitetsanalys [17] baserades på samma kliniska studie som ovan [8] samt på uppgif-

ter om kostnader och livskvalitet hämtade från litteraturen samt genom expertbedömningar. Resultaten av modellstudien visade att behandling med aromatashämmare jämfört med behandling med tamoxifen innebar högre kostnader men längre överlevnad och bättre livskvalitet. Extrakostnaden per vunnet levnadsår beräknades till cirka 80 000 kronor<sup>3</sup> och om hänsyn togs till skillnader i livskvalitet ökade extrakostnaden till cirka 120 000 kronor<sup>4</sup>.

I en kanadensisk modellstudie [16] hämtades kliniska data från flera studier [6–8] samt kostnader från litteraturen och från den kanadensiska sjukvården. Ett antagande gjordes att patienter som behandlades med aromatashämmare upplevde samma livskvalitet som patienter som behandlades med tamoxifen. Extrakostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med behandling med tamoxifen uppskattades till cirka 100 000 kronor (letrozol) respektive cirka 150 000 kronor (anastrozol). I studien inkluderades endast effekter och kostnader fram till sjukdomsprogression.

En modellstudie [19] baserades på en amerikansk randomiserad prövning av två läkemedel vid behandling av avancerad bröstcancer [7]. Effekter och kostnader, från behandlingsstart till död, uppskattades för 171 kvinnor som behandlades med aromatashämmare respektive 182 kvinnor som fick tamoxifen. Resultaten av denna modellberäkning visade att behandling med aromatashämmare både skulle kunna innebära hälsovinster och en lägre kostnad för sjukvården med i genomsnitt 70 000–110 000 kronor<sup>5</sup> pga minskad frekvens av biverkningar och minskat behov av vård efter sjukdomsprogression.

<sup>1</sup> 1 GBP=13,46 SEK

<sup>2</sup> 1 GBP=13,46 SEK

<sup>3</sup> 1 GBP=13,46 SEK

<sup>4</sup> 1 GBP=13,46 SEK

<sup>5</sup> 1 USD=7,63 SEK

**Tabell 3** Resultat från studie av anastrozol som adjuvant behandling [11,14,15].

	<b>Anastrozol 1 mg + placebo</b>	<b>Tamoxifen 20 mg + placebo</b>	<b>Anastrozol + tamoxifen</b>
Antal patienter	3 125	3 116	3 125
Antal återfall efter median uppföljningstid om:			
33 månader	318 (10,2%)	379 (12,2%)	383 (12,3%)
47 månader	413 (13,2%)	472 (15,1%)	488 (15,6%)
68 månader	575 (18,4%)	651 (20,9%)	–

I en modellstudie, utförd i Italien, jämfördes aromatas-hämmande läkemedel (anastrozol respektive letrozol) med tamoxifen [20]. Publicerade kliniska data användes som utgångspunkt då framtida sjukdomsförlopp uppskattades. Den extra kostnad som aromatashämmande läkemedel skulle innebära per livskvalitetsjusterat levnadsår uppskattades till cirka 100 000 kronor för letrozol och cirka 150 000 kronor för anastrozol.

Fyra av de fem identifierade hälsoekonomiska modellanalyserna pekar i riktning mot att behandling med aromatas-hämmande läkemedel istället för tamoxifen som första linjens behandling vid avancerad sjukdom skulle kunna leda till måttliga kostnadsökningar per vunnet levnadsår. Samtliga beräkningar bygger dock på kliniska prövningar där patienter följts under kort tid. Hur förlängning av tiden till progress påverkar efterföljande vårdbehov och överlevnad är oklart. Skillnaderna i resultaten kan förmodligen förklaras av olika antaganden om vårdkonsumtion och överlevnad samt skillnader i vårdkostnader.

#### Adjuvant behandling

I en amerikansk modellstudie jämfördes aromatashämmare (anastrozol) med tamoxifen som adjuvant behandling för kvinnor med tidig bröstcancer [21]. I modellen görs antaganden om olika framtida händelser, från behandlingsstart till död. Kliniska data för de första fem åren efter behandlingsstart hämtades från ATAC-studien, där 9 366 kvinnor som hade bröstcancer och som genomgått menopaus randomiserades till behandling med anastrozol+placebo, tamoxifen+placebo eller anastrozol+tamoxifen. Händelseförloppet under patienternas hela livstid skattades med hjälp av data från litteraturen. Eftersom mätning av livskvalitet inte inkluderades i ATAC-studien gjordes en komplettering med data från litteraturen för att kunna ta hänsyn till livskvaliteten under uppföljningstiden. Kostnader för läkemedel och annan hälso- och sjukvård hämtades från amerikansk sjukvård. Utifrån de antaganden som gjorts uppskattades att den sjukdomsfria överlevnaden var 14 dagar längre för gruppen som behandlats med anastrozol efter fyra års uppföljning. Vidare beräknades att skillnaden i sjukdomsfri överlevnad vid 12 respektive 20 års uppföljning skulle ha ökat med cirka 2,9 respektive 5,3 månader för den grupp som behandlats med anastrozol. Kostnaden per vunnet sjukdomsfritt år efter en uppföljningstid om 4–20

år skattades till mellan 1,2 miljoner (4 år) och 125 000 kronor (20 år), medan kostnaden per vunnet levnadsår skattades till mellan 8,2 miljoner och 300 000 kronor.

#### Sjukvårdens struktur och organisation

Behandling med aromatashämmande läkemedel kan ske i öppen vård och ställer inga krav på förändringar i sjukvårdens struktur och organisation.

#### Etiska aspekter

Kunskapen om nytta och risk vid användning av aromatashämmande läkemedel är begränsad jämfört med kunskapen om tamoxifen som använts under lång tid. De anti-östrogena biverkningarna är dominerande. Tamoxifen har dock vissa östrogenliknande effekter på olika organsystem varför biverkningsprofilen för aromatashämmare och östrogenreceptorantagonisten tamoxifen ej är helt identisk. De långsiktiga effekter som aromatashämmande läkemedel kan ha på benomsättning, serumlipider och möjligen även på hjärta och kärl är ännu ofullständigt utredda. Således måste potentiella långsiktiga risker vägas mot de ökade riskerna för blodproppar och endometrie-cancer som man vet att tamoxifenbehandling är förknippad med. Med tanke på den osäkerhet som finns angående biverkningar och risker på lång sikt är det synnerligen viktigt att patienterna får en korrekt och tydlig information innan behandling med aromatashämmare påbörjas. Kvinnans valfrihet, utifrån en individuell bedömning av risken för återfall kontra biverkningsrisk med olika behandlingssalternativ, är central.

#### Användning av metoden i Sverige

Aromatashämmande läkemedel används redan som första linjens behandling av avancerad bröstcancer och har i stor utsträckning ersatt tamoxifen. Tamoxifen är fortfarande standard för de flesta patienter vid adjuvant behandling, men aromatashämmande läkemedel används även vid adjuvant behandling av patienter som inte tolererar tamoxifen eller har hög risk för tromboembolisk sjukdom.

Vissa undergrupper av patienter som förefaller ha väsentligt sämre nytta av tamoxifen är de som har tumör som uttrycker HER-2/neu alternativt har östrogenreceptoruttryck men saknar samtidigt uttryck av progesteronreceptor

[14]. Även dessa patienter behandlas med aromatashämmare. Förlängd adjuvant hormonbehandling är en helt ny typ av behandling (godkänd för letrozol efter avslutad tamoxifenbehandling). Dess betydelse i klinisk praxis är för tidigt att utvärdera.

### Pågående studier

- Långtidsuppföljningar av studiepopulationerna avseende överlevnad samt säkerhetsaspekter, med fokus på skelett- och hjärt-kärlbiverkningar, görs på samtliga aromatashämmande läkemedel godkända för adjuvant användning. Detta sker inom ramen för de europeiska läkemedelsmyndigheternas samarbete.
- Resultat från en studie av förlängd adjuvant behandling med anastrozol inkluderande över 6 000 patienter förväntas under 2005.
- "Switch"-studier, för att utvärdera nyttan av att byta från tamoxifenbehandling till en aromatashämmare efter 2–3 års behandling med tamoxifen, pågår med alla registrerade aromatshämmande läkemedel.
- Studier för att utreda effekten av bisfosfonatbehandling i kombination med aromatashämmare för att minska effekter på benmineraltäthet pågår.

### Följande producenter har givits möjlighet att kommentera manus

AstraZeneca Sverige  
Novartis Sverige AB  
Pfizer AB

### Litteratursökning

Sökning via Medline samt genomgång av till Läkemedelsverket inlämnad dokumentation.

### Referenser

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
2. Devita VT, Hellman S, et al. Cancer. Principles and Practice of Oncology. 4th edition. JB Lippincott Co. Philadelphia.
3. Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, Davidson N, Gershanovich M, Thomas R et al. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. Comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *Eur J Cancer* 2003;39(16):2318-27.
4. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;348(24):2431-42. Review.
5. Dranitsaris G, Leung P, Mather J, Oza A. Cost-utility analysis of second-line hormonal therapy in advanced breast cancer: a comparison of two aromatase inhibitors to megestrol acetate. *Anticancer Drugs* 2000;11(7):591-601.
6. Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 2000;18(22):3748-57.
7. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18(22):3758-67.
8. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2596-606.
9. Lipton A, Ali SM, Leitzel K, Demers L, Harvey HA, Chaudri-Ross HA et al. Serum HER-2/neu and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2003;21(10):1967-72.
10. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert-Cussac A, Janicke F et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19(18):3808-16.
11. Baum M, Buzdar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359(9324):2131-9.
12. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349(19):1793-802.
13. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350(11):1081-92.
14. Buzdar AU. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial: an update. *Clin Breast Cancer* 2004;5 Suppl 1: S6-S12.
15. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF et al; ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365(9453):60-2.

16. Dranitsaris G, Verma S, Trudeau M. Cost utility analysis of first-line hormonal therapy in advanced breast cancer: comparison of two aromatase inhibitors to tamoxifen. *Am J Clin Oncol* 2003;26(3):289-96.
17. Karnon J, Johnston SR, Jones T, Glendenning A. A trial-based cost-effectiveness analysis of letrozole followed by tamoxifen versus tamoxifen followed by letrozole for postmenopausal advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2003;14(11):1629-33.
18. Karnon J, Jones T. A stochastic economic evaluation of letrozole versus tamoxifen as a first-line hormonal therapy: for advanced breast cancer in postmenopausal patients. *Pharmacoeconomics* 2003;21(7):513-25.
19. Simons WR, Jones D, Buzdar A. Cost-effectiveness of anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer. *Clin Ther* 2003;25(11):2972-87.
20. Marchetti M, Caruggi M, Colombo G. Cost utility and budget impact of third-generation aromatase inhibitors for advanced breast cancer: a literature-based model analysis of costs in the Italian national health service. *Clin Ther* 2004;26(9):1546-61.
21. Hillner BE. Benefit and projected cost-effectiveness of anastrozole versus tamoxifen as initial adjuvant therapy for patients with early-stage estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer* 2004;101(6):1311-22.

#### **SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering**

SBU är en statlig myndighet som kritiskt granskar hälso- och sjukvårdens metoder och utvärderar metodernas nytta, risker och kostnader. Målet är ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör vilken sjukvård som ska bedrivas.

I rapporterna från SBU Alert redovisas kunskapsläget rörande nya metoder inom hälso- och sjukvården avseende patientnytta, ekonomiska och etiska konsekvenser samt påverkan på sjukvårdens organisation och struktur. Rapporterna skrivs och publiceras i samarbete med sakkunniga inom respektive ämnesområde, Socialstyrelsen, Läkemedelsverket och Sveriges Kommuner och Landsting samt med en särskild rådsgrupp (Alerträdet), knuten till SBU Alert.

Publicering av SBU Alert-rapporter sker på SBU:s hemsida där det även finns en kostnadsfri prenumerationstjänst.

SBU Alert-rapport nr 2005-03. ISSN 1652-7151.  
Ansvarig utgivare: Nina Rehnqvist, Direktör SBU

SBU Alert  
Box 5650, 114 86 Stockholm  
www.sbu.se/alert • alert@sbu.se

#### **SBU Alert-kansliet**

Helene Törnqvist, Programchef  
Ingemar Eckerlund, Projektledare  
Elin Kullerstrand, Projektassistent  
Karin Rydin, Utredare  
Lena Wallgren, Projektassistent

#### **Alerträdet**

Lars Rydén, Ordförande, Professor, Kardiologi  
Mona Britton, Professor, Internmedicin  
Jane Carlsson, Professor, Sjukgymnastik  
Per Carlsson, Professor, Hälsoekonomi  
Björn-Erik Erlandson, Professor, Medicinsk teknik  
Lena Gunningberg, Med dr, Omvårdnad  
Jan-Erik Johansson, Professor, Urologi  
Dick Killander, Professor, Onkologi  
Göran Maathz, M Pol Sc, Hälso- och sjukvårdsledning  
Felix Mitelman, Professor, Klinisk genetik  
Per Nilsson, Docent, Internmedicin  
Cecilia Ryding, Leg läk, Allmänmedicin  
Thomas Tegenfeldt, Dr, Anestesi och intensivvård  
Åsa Westrin, Dr Med Vet, Psykiatri  
Katrine Åhlström Riklund, Professor, Medicinsk radiologi och Nuklearmedicin