

Type publisasjon:

- Systematisk litteraturliste
- Hurtigoversikt
- Systematisk oversikt
- Tidlig metodevarsel
- Metodevurdering
- Helseøkonomisk oversikt
- Helseøkonomisk evaluering



Nr. 1 mars 2012

Hva er et tidlig metodevarsel?

Tidlig metodevarsel er en systematisk oversikt over kunnskapsstatus og mulige kostnader for ny diagnostikk og behandling.

Tidlig metodevarsel bygger ofte på få publiserte studier fordi man er i et tidlig stadium av den nye behandlingen eller diagnostikken. Nye fremtidige studier kan derfor endre konklusjonene.

Metodevarslene er tilgjengelige via www.mednytt.no

Oppsummering ved:
Lene K. Juvet, Vida Hamidi, Tove Ringerike, Åse Skår og Marianne Klemp, *Nasjonalt kunnskapssenter for helse-tjenesten*

Fagfellevurdering ved:
Kirsten Sundby Hall, *Oslo universitetssykehus*

Oppdragsgiver:
Helsedirektoratet

ISBN 978-82-8121-460-6

Vurdering av sunitinib som andrelinjebehandling ved GIST (gastrointestinal stromal tumor)

Sammendrag

GIST (gastrointestinal stromaltumor) er den vanligste typen svulster i buken, såkalte abdominale sarkomer, men utgjør kun 2,2 % av alle svulster i mage–tarmkanalen. For pasienter med GIST som ikke har effekt av imatinib eller får uakseptable bivirkninger av imatinib, kan det være en mulighet å behandle med sunitinib, en andregenerasjons tyrosinkinasehemmer. Slik behandling gis til rundt tre personer årlig i Norge.

Systematisk søk: Vi søkte systematisk etter litteratur i følgende databaser: EMBASE (OVID), Ovid MEDLINE, Cochrane Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). For kostnadseffektstudier ble det i tillegg søkt i databasen Economic Evaluations (NHS EED) via Cochrane Library og Centre for Reviews and Dissemination (CRD).

Klinisk effekt: Tid fram til progresjon for pasienter med avansert GIST var signifikant lengre ved sunitinib enn ved placebobehandling (27,3 mot 6,4 uker). Studien ble avblindet, og pasienter i placebogruppen ble tilbudt sunitinib. Likevel var totaloverlevelsen bedre i sunitinibgruppen enn placebogruppen.

Sikkerhet: Bivirkningene ved sunitinib var noe flere enn ved placebobehandling, men bivirkningene er tolererbare.

Kostnader: Kostnadene ved bruk av sunitinib er på svært usikkert grunnlag estimert til cirka 248 000 NOK per pasient.

Pågående studier: Ingen nye pågående fase III-studier ble funnet.

Konklusjon. Resultatene i dette metodevarselet er basert på én fase III-studie fra 2006 med 312 pasienter randomisert i forholdet 2 til 1. Studien viste at tiden fram til progresjon for pasienter med avansert GIST var signifikant lengre ved sunitinib enn ved placebobehandling (27,3 mot 6,4 uker). Studien ble avblindet, og pasienter i placebogruppen tilbudt sunitinib. Likevel var totaloverlevelsen bedre i sunitinibgruppen enn placebogruppen. Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell i medianoverlevelse. Bivirkningene ved bruk av sunitinib var noen flere eller alvorligere enn ved placebo, men tolererbare.

Bakgrunn

Sykdomsbeskrivelse

GIST (Gastrointestinal stromaltumor) er den vanligste typen av abdominale sarkomer, men utgjør kun 2,2 % av alle svulster i mage–tarmkanalen. De vanligste lokalisasjonene er ventrikkel (55–65 %), tynntarm (20–30 %), kolon/rektum (5–8 %) og øsofagus (2–3 %). I sjeldne tilfeller kan svulster oppstå andre steder i bukhulen. Debutsymptomene kan være abdominalubehag, kvalme, anoreksi, palpabel tumor, gastrointestinal blødning eller ileus/subileus. En del svulster diagnostiseres tilfeldig i forbindelse med kirurgi for andre tilstander, eller ved autopsi (1).

Tumor oppstår fra mesenkymale stamceller, og mer enn 95 % av cellene er positive for antistoffet CD117 (c-KIT) (2). På bakgrunn av svulstens størrelse og mitoseaktiviteten i svulstvevet, inndeles svulstene i "veldig lav", "lav", "intermediær" og "høy" risiko. Lokalisasjon av tumor og mulighet for kirurgi spiller også en viktig rolle for prognosen. Kunnskap om patobiologiske og molekylærgenetiske egenskaper ved tumorcellene i GIST har vært viktig for behandling med reseptortyrosinkinasehemmere. Flere studier viser at endringer i arvestoffet i kreftcellene (mutasjon) kan forutsi både responsen på behandling med ulike tyrosinkinasehemmere, risikoen for resistensutvikling mot disse og prognosen (3-5).

Sykdommen metastaserer via blodbanen, hovedsakelig til lever og i bukhulen. Pasienter med avansert sykdom har stor risiko for å utvikle plagsomme symptomer på grunn av sykdommens lokalisasjon.

Forekomst

En retrospektiv, populasjonsbasert studie fra Sverige i perioden 1983-2000, viste at det ble diagnostisert 14,5 nye tilfeller av GIST per million innbyggere i året. Sykdommen rammer først og fremst aldersgruppen 50–70 år (6;7), men med en spredning fra 10 til 92 år. Cirka 30 % hadde høy risiko for tilbakefall eller hadde avansert sykdom ved diagnosetidspunktet. Prevalensen var 129 per million for alle risikogrupper, og 31 per million for høyrisikogruppen og de med avansert sykdom (1). Insidensen var sannsynligvis noe underestimert i denne perioden på grunn av mangelfull diagnostikk. Prevalensen vil i dag være noe høyere som følge av ny og bedre behandling ved avansert sykdom. Ubehandlet er median overlevelse ved metastatisk sykdom 10-18 måneder (8). Erfaringer per i dag tilsier at ca 15 pasienter vil være aktuelle for andrelinjebehandling med sunitinib over en femårsperiode (personlig meddelelse fra overlege, dr.med. Kirsten Sundby Hall, Oslo universitetssykehus).

Populasjon

En pasient med GIST som behandles med imatinib, kan initialt ha god effekt av behandlingen, men over tid utvikle resistens. Dette er assosiert med utvikling av nye mutasjoner i tumor (sekundære mutasjoner). Omtrent 10–15 % av GIST-pasientene er primært resistente for imatinib, 50 % utvikler sekundær resistens innen 2 år og 4 % tolererer ikke behandling med imatinib (9-11). Det vil da være aktuelt å tilby andrelinjebehandling til egnede pasienter dersom slik behandling finnes.

Oppdragsgiver og formål

Helsedirektoratet har bedt Kunnskapssenteret undersøke effekt og bivirkninger og gjøre en enkel kostnadsberegning knyttet til bruk av sunitinib som andrelinjebehandling for GIST. Resultatet skal bidra til å gi et bedre beslutningsgrunnlag med hensyn til hvorvidt praksis i behandlingen med sunitinib for GIST skal endres.

Det finnes i dag ingen annen aktuell medikamentell andrelinjebehandling ved GIST enn sunitinib. Vi har derfor avgrenset problemstillingen til å gjelde sammenlikning av sunitinib med placebo eller beste støttebehandling på overlevelse, progresjonsfri overlevelse, livskvalitet, komplikasjoner, bivirkninger, anslag

på kostnader og samlede helseutgifter i helsesektoren forbundet med bruk av sunitinib hos pasienter med GIST som ikke har effekt av imatinib eller har utviklet resistens eller ikke tolererer førstelinjebehandling med imatinib.

Eksisterende førstelinjebehandling

Behandling av GIST krever samarbeid mellom kirurg, onkolog, radiolog og patolog, og medikamentell behandling av GIST foregår i nært samarbeid med regionalt sarkomsenter.

Primærbehandlingen ved lokalisert GIST er radikal kirurgi dersom dette lar seg gjennomføre. GIST er ikke følsom for tradisjonell cellegiftbehandling. Man utfører i dag alltid mutasjonsanalyser av tumorvevet i starten av sykdomsforløpet. Funnene har betydning for valg av terapi og dosenivå både når det gjelder adjuvant behandling med imatinib og for eventuell videre behandling ved avansert sykdom.

Over 85 % av svulstene har endringer i arvestoffet (mutasjoner) som fører til ukontrollert cellevekst, og som igjen gjør svulstene følsomme for behandling med målrettede medikamenter som påvirker aktiviteten av et enzym, tyrosinkinase. Etter at man tok i bruk tyrosinkinasehemmeren imatinib ved behandling av avansert GIST, har prognosen for denne pasientgruppen endret seg dramatisk, i det 5-års overlevelse er økt fra 0 % til ca 50 %. Cirka 60 % av pasienten opplever en tilbakegang av kreftsykdommen etter oppstart av behandling med imatinib, og hos cirka 20 % av pasientene ser man en stabilisering av sykdommen (12;13).

Anbefalt dosering av imatinib er 400 mg daglig og legemiddelet gis som tablett. Enkelte pasienter med spesielle mutasjoner og som ikke har effekt av denne dosen, kan få effekt ved økning av dosen til 800 mg/dag (5;14).

Imatinib er også tatt i bruk som adjuvant behandling etter kirurgi, da det har vist økt overlevelse hos pasienter med signifikant risiko for tilbakefall (15).

Det kan også være aktuelt å behandle med imatinib for å redusere svulststørrelsen før planlagt kirurgi (16).

Sunitinib som andrelinjebehandling

For de pasientene som ikke har effekt av imatinib (primær eller sekundær resistens) eller får uakseptable bivirkninger, er sunitinib en mulighet. Virkningen av sunitinib er en kombinasjon av multityrosinkinasehemming og hemming av angiogenese (dannelse av blodkar i svulstvevet) (17-21).

Medikamentet gis i tablettform og anbefalt dosering er 50 mg daglig i 4 uker, med en 2 ukers behandlingsfri periode (totalt 6 uker) før neste behandlingssyklus (22). Kontinuerlig dosering med 37,5 mg daglig er også forsøkt i studier og ser også ut til å være effektiv og tolerabel (23).

Behandlingseffekten evalueres regelmessig ved bildediagnostikk og klinisk vurdering med 2-3 måneder mellomrom, og behandlingen avsluttes ved manglende effekt eller ved uakseptabel toksisitet. Effekten av sunitinib er assosiert med pasientens mutasjonsstatus. Man ser blant annet at pasienter med mutasjoner i ekson 9 har best og mest langvarig effekt av sunitinib. Endringer i nivået av c-KIT under behandling med sunitinib ser ut til å være en indikator på behandlingseffekt (3-5;24).

Resultater

Kvantitet og kvalitet på dokumentasjonen

Litteratursøket identifiserte 571 referanser, hvorav 521 referanser ikke tilfredsstilte kriterier for inklusjon (etter vurdering av tittel og sammendrag). Vi vurderte 50 referanser i fulltekst, og 12 referanser oppfylte inklusjonskriteriene våre. Blant de 12 referansene forelå det kun én randomisert kontrollert studie (RCT) som vurderte effekt og sikkerhet (25) (vedlegg 1 og 2). Fire systematiske oversikter vurderte bivirkninger av sunitinib (vedlegg 3), fem var helseøkonomiske studier og to var konferanseabstrakt. Pfizer, som markedsfører sunitinib, formidlet ett abstrakt som også er inkludert. Resultatene er sammenfattet nedenfor og i evidensstabell for den inkluderte RCT-en (vedlegg 1). Kvalitetsvurdering er rapportert for RCT-en (evidensstabell 2). Studien hadde lav risiko for skjevheter.

Klinisk effekt

Den publiserte RCT-en vi fant, sammenlignet sunitinib med placebo (25). Studien, også kalt A6181004 (se vedlegg 1 og 2 for vurdering av risiko for systematiske skjevheter), inkluderte pasienter i god allmenntilstand med avansert GIST der behandling med imatinib ikke hadde effekt eller hadde uakseptable bivirkninger. Primært endepunkt var tid til sykdomsprogresjon. Sekundære endepunkter var blant annet progresjonsfri overlevelse og total overlevelse. Det var planlagt å inkludere 357 pasienter i studien, men studien ble stanset da en planlagt interimanalyse viste signifikant lengre tid til progresjon i sunitinib-gruppen enn i placebogruppen. Da var 312 pasienter randomisert til sunitinib (207 pasienter) eller placebo (105 pasienter). Studien ble avblindet og alle pasientene i placebogruppen fikk tilbud om å gå over til behandling med sunitinib.

Tumorprogresjon og progresjonsfri overlevelse

Det primære endepunktet i studien var tid til tumorprogresjon og ble vurdert ved hjelp av Kaplan-Meierkurver og log-rank-test. Dette måler tiden fra behandlingsstart til første tegn på tumorprogresjon målt ved hjelp av RECIST-kriteriene (response evaluation criteria in solid tumours). Median tid til tumorprogresjon var 27,3 uker (KI 16,0–32,1) for sunitinib og 6,4 uker (KI 4,4–10,0) for placebo, som ga HR 0,33 (KI 0,23–0,47), $p < 0,0001$ (tabell 1). Favøren for dem som hadde fått sunitinib var stabil, også når det ble gjort analyser som justerte for ulike bakgrunnsfaktorer som alder, forskjeller i tidligere imatinib-behandling, ECOG-status med flere.

Tabell 1. Median tid til tumorprogresjon (25).

Sunitinib	Placebo	HR	p-verdi
27,3 uker (16,0–32,1)	6,4 uker (4,4–10,0)	0,33 (0,23–0,47)	$p < 0,0001$

HR= hazard ratio, Tall i parentes= 95 % konfidensintervall (KI)

Vi var i tillegg interessert i progresjonsfri overlevelse. Dette endepunktet inkluderer dødsfall i tillegg til tid fram til progresjon, slik at det kan være mulig å oppdage eventuelle behandlingsrelaterte dødsfall. Varighet av progresjonsfri overlevelse var tilsvarende som tid fram til tumorprogresjon. Dette ble også evaluert ved hjelp av Kaplan-Meier-metoder og log-rank-tester. Median progresjonsfri overlevelse var 24,1 uker (KI 1,1–28,3) for pasienter randomisert til sunitinib og 6,0 uker (KI 4,4–9,9) for dem som var randomisert til placebo (tabell 2).

Tabell 2. Median progresjonsfri overlevelse (25).

Sunitinib	Placebo	HR	p-verdi
24,1 uker (11,1–28,3)	6,0 uker (4,4–9,9)	0,33 (0,24–0,47)	$P < 0,0001$

HR= hazard ratio, Tall i parentes= 95 % konfidensintervall (KI)

Totaloverlevelse

Totaloverlevelse måler tiden fra pasienten blir randomisert til døden inntreffer og regnes for å være et objektivt og robust klinisk endepunkt. I denne studien kan imidlertid estimatene for totaloverlevelse være vanskelig å tolke. De fleste pasientene som ble randomisert til behandling med placebo, fikk senere aktiv behandling med sunitinib, som følge av sykdomsprogresjon eller etter at studien ble avblinnet. Siden pasientene analyseres i den gruppen de i utgangspunktet ble randomisert til, vil dette underestimere en forskjell i effekt mellom sunitinib- og placebogruppen, gitt at aktiv behandling er effektiv. På tross av dette var totaloverlevelsen bedre i sunitinibgruppen enn i placebogruppen (HR= 0,49 (0,29–0,83), P=0,007) (tabell 3). Videre var det slik at færre enn halvparten av pasientene som fikk sunitinib var døde da interimanalysen ble utført. Dette gjorde at man ikke fikk en reell beregning av medianverdi for totaloverlevelse.

Tabell 3. Totaloverlevelse (25).

Sunitinib	Placebo	HR	p-verdi
Ikke oppnådd	Ikke oppnådd	0,49 (0,29–0,83)	P=0,007

HR= hazard ratio, Tall i parentes= 95 % konfidensintervall (KI)

Det er gjort forsøk på å utføre gode estimater for overlevelse. Et abstract fra 2008 oppga at nye tradisjonelle analyser som baserte seg både på studiens randomiserte fase og den senere åpne fasen, med totalt 243 pasienter for sunitinib og 118 med placebo, som ventet ikke ga signifikante forskjeller mellom gruppene med hensyn på totaloverlevelse (tabell 4) (26;27). Men de har også utført modelleringer som forsøker å beregne forskjellen i totaloverlevelse mellom placebogruppen og sunitinibgruppen til tross for at det ble gjort overkryssing mellom gruppene. De benyttet en metode kalt "rank preserved structural failure time modell" (RPSFT) som skal estimere den sanne behandlingseffekten selv i nærvær av ikke-tilfeldig fravik fra behandlingsplan (noncompliance), det vil si korrigerer for overkryssing fra placebogruppen. I en gjennomgang av dokumentasjonen innsendt fra Pfiizers til NICE (28;29) er de ulike måtene og resultatene for beregning av totaloverlevelse presentert (tabell 4). Denne metoden er evaluert og funnet å være akseptabel i forbindelse med utarbeiding av retningslinjer for GIST-behandling i England og Wales (28;29).

Tabell 4. Totaloverlevelse estimert ved hjelp av ulike metoder (28;29).

Sunitinib (medianoverlevelse)	Placebo (medianoverlevelse)	HR	p-verdi
Ikke oppnådd	Ikke oppnådd	0,49 (0,29–0,83)	P=0,007 Interimanalyse.
72,7 uker (61,3–83,0)	64,9 uker (45,7–96,0)	0,876 (0,679–1,129)	P=0,306 Blind+åpen fase, Kaplan-meier-metode.
72,7 uker (61,3–83,0)	39,2 uker (28,0–54,1)	0,505	P<0,001 Blind+åpen fase, RPSFT- metode.

HR= hazard ratio, Tall i parentes= 95 % konfidensintervall (KI)

Sikkerhet

Vurderingen av bivirkninger bygger på en randomisert kontrollert studie og fire systematiske oversikter. Bivirkninger er rapportert i en randomisert, kontrollert studie på GIST-pasienter (25). Ved avslutning av studien var det rapportert bivirkninger hos 83 % i sunitinibgruppen og 59 % i placebogruppen. Hyppigst rapportert var fatigue, gastrointestinale plager, hematologiske bivirkninger og hudbivirkninger, og med

høyere forekomst i sunitinibgruppen enn i placebogruppen (tabell 5). De fleste var av grad 1–2 og lot seg håndtere ved dosereduksjon, opphold i behandlingen eller symptomatisk behandling. Kun 9 % av pasientene i sunitinibgruppen og 8 % i placebogruppen avbrøt behandlingen grunnet bivirkninger. Bivirkninger grad 3–4 ble rapportert hos 20 % i sunitinibgruppen og 5 % i placebogruppen. Forekomsten av fatigue grad 3–4 var imidlertid lik i de to gruppene og sannsynligvis relatert til sykdomsaktivitet.

De mest alvorlige bivirkningene var alvorlig hypertensjon (3 %), diaré (3 %), utslett med blemmedannelse i håndflater og fotsåler, også kalt "hånd–fot-syndrom" (4 %) og hendelser knyttet til hematologiske bivirkninger. Under behandling med sunitinib utviklet 4 % hypotyreose, og man mistenkte at dette tallet kunne øke ved lengre tids bruk. Det ble ikke påvist noen systematisk endring i hjertefunksjonen i løpet av denne studien. De som gikk over til sunitinib på grunn av uakseptable bivirkninger av imatinib, fikk ikke de samme bivirkningene av sunitinib (25).

Tabell 5: Bivirkninger som oppstod mer enn 5 % hyppigere i sunitinibgruppen enn i placebogruppen (25).

	Sunitinib (n=202)			Placebo (n=102)		
	Grad 1/2	Grad 3	Grad 4	Grad1/2	Grad 3	Grad4
Ikke-hematologiske*						
Fatigue (utmattelse)	58 (29%)	10 (5%)	0 (0%)	20 (20 %)	2 (2%)	0 (0%)
Diare	52 (26%)	7 (3%)	0 (0%)	8 (8 %)	0 (0%)	0 (0%)
Misfarging av hud	50 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (6 %)	0 (0%)	0 (0%)
Kvalme	47 (23%)	1 (1%)	0 (0%)	10 (10 %)	1 (1%)	0 (0%)
Anorexi	38 (19%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (5 %)	1 (1%)	0 (0%)
Smak-/luktendring	36 (18%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2 %)	0 (0%)	0 (0%)
Munnsårhet	30 (15%)	1 (1%)	0 (0%)	2 (2 %)	0 (0%)	0 (0%)
Oppkast	30 (15%)	1 (1%)	0 (0%)	5 (5 %)	1 (1%)	0 (0%)
Hånd–fot-syndrom	19 (9%)	9 (4%)	0 (0%)	2 (2 %)	(0%)	0 (0%)
Utslett	24 (12%)	2 (1%)	0 (0%)	5 (5 %)	(0%)	0 (0%)
Tretthet	18 (9%)	6 (3%)	0 (0%)	2 (2 %)	2 (2%)	0 (0%)
Såre slimhinner	24 (12%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0 %)	0 (0%)	0 (0%)
Dyspepsi	22 (11%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (1 %)	0 (0%)	0 (0%)
Høyt blodtrykk	15 (8%)	6 (3%)	0 (0%)	4 (4 %)	0 (0%)	0 (0%)
Neseblødning	14 (7%)	0(0%)	0 (0%)	0 (0 %)	0 (0%)	0 (0%)
Endring i hårfarge	14 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2 %)	0 (0%)	0 (0%)
Munntørret	13 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1 %)	0 (0%)	0 (0%)
Smerter i tungen	11 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0 %)	0 (0%)	0 (0%)
Hematologiske						
Anemi†	117 (58%)	7 (4%)	0 (0%)	59 (58 %)	2 (2%)	0 (0%)
Leukocytopeni	104 (52%)	7 (4%)	0 (0%)	5 (5 %)	0 (0%)	0 (0%)
Neutropeni	86 (43%)	17 (8%)	3 (2%)	4 (4 %)	0 (0%)	0 (0%)
Lymfopeni	80 (40%)	18 (9%)	1 (1%)	31 (30 %)	2 (2%)	1 (1%)
Trombocytopeni	72 (36%)	8 (4%)	1 (1%)	4 (4 %)	0 (0%)	0 (0%)

Data er antall (%). *behandlingsrelaterte. †Anemi var inkludert i tabellen, selv om forskjellen er mindre enn 5 % mellom gruppene, på grunn av hyppigheten og klinisk relevans for GIST.

Bivirkninger av sunitinib er i tillegg rapportert i fire systematiske oversikter (se vedlegg 3). Behandling med sunitinib og sorafenib er assosiert med en signifikant økt risiko for blodpropp (arterielle tromboemboliske hendelser) (30). Behandling med sunitinib gir en signifikant økt risiko for hånd–fot-syndrom og

andre hudreaksjoner (31). Adekvat overvåkning og tiltak er nødvendig for å redusere de toksiske hudreaksjonene (31). Behandling med sunitinib og sorafenib gir en signifikant økt risiko for blødning (32). Behandling med sunitinib gir en signifikant økt risiko for å utvikle hypertensjon og forstyrrelser i nyrefunksjon (33). Blodtrykket må overvåkes under behandling med sunitinib og behandles om nødvendig (33).

Helseøkonomiske vurderinger

I 2007 ble sunitinib vurdert av Statens legemiddelverk for å få refusjon på blå resept ved andrelinjebehandling av ikke-operable og/eller metastatisk GIST etter at behandling med imatinib har sviktet på grunn av resistens eller intoleranse (34). Legemiddelverket konkluderte at det ikke var sannsynlig at behandling med sunitinib var kostnadseffektiv behandling av GIST og dermed kunne sunitinib ikke oppfylle kravene for å få refusjon. Imidlertid var analysen i refusjonsrapporten basert på overlevelsesdataene som ikke er korrigert for crossover fra placebo til aktiv behandling. Dette ble senere korrigert av produsenten i den analysen som ble vurdert av NICE.

Helseøkonomiske vurderinger fra andre land

Vi fant to helseøkonomiske evalueringer fra Storbritannia (6) og Spania (35) som sammenlignet sunitinib etterfulgt av standardbehandling med kun standardbehandling som andrelinjebehandling ved metastatisk GIST. I tillegg fant vi en modellbasert studie fra Mexico (36) og en HTA-rapport fra Storbritannia som sammenlignet sunitinib med høyere dose av imatinib for behandling av pasienter med metastatisk GIST som ikke hadde effekt av imatinib 400 mg (37). Resultatene fra disse studiene er som følger:

I Storbritannia har National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) vurdert økonomiske aspekter av sunitinib som andrelinjebehandling av ikke-operable og/eller metastatisk GIST etter at behandling med imatinib har sviktet på grunn av resistens eller intoleranse (6). Økonomiske vurderinger er basert på en modellbasert helseøkonomisk evaluering som ble utført av produsenten og en gjennomgang av denne evalueringen fra et engelsk HTA-senter (29). Evalueringen vurderte kostnadseffektiviteten av andrelinjebehandling med sunitinib etterfulgt av dagens standardbehandling (best supportive care; BSC) sammenlignet med kun BSC. Modellen var av den såkalte Markov-typen og inkluderer tre ulike helsetilstander: *ingen progresjon*, *progresjon* og *død*. Alle pasienter starter i tilstanden "ingen progresjon" i modellen. Modellen benyttet en sykluslengde på 6 uker og tidshorisonten av analysen var på 6 år. Produsenten mente at dette reflekterte maksimal levealder for pasientene i modellen.

Effekttestimatene for progresjonsfri overlevelse ble hentet fra den randomiserte kliniske studien (A6181004) (25). Effekt på totaloverlevelse i sunitinib-armen ble hentet fra den kliniske studien, og i kontrollarmen ble overlevelsesdataene korrigert for overkryssning fra placebo til aktiv behandling basert på RPSFT modellering. Effekttestimatene ble ekstrapolert utover studieperiode. Data på livskvalitet ble hentet fra den kliniske studien (25). Livskvaliteten ble i studien målt ved hjelp av EQ-5D skjemaet. Det ble brukt ulike livskvalitetsdata i de ulike behandlingsarmene for tilstanden "ingen progresjon". Det ble antatt at pasienter som ble behandlet med sunitinib hadde noe dårligere livskvalitet enn placebogruppen i den progresjonsfrie fasen, fordi det var høyere forekomst av bivirkninger i sunitinibgruppen. Analysen ble gjort fra et helsetjenesteperspektiv. Direkte kostnader omfattet kostnader forbundet med legemidler og administrering, inkludert kostnader for legebesøk, laboratorie- og diagnostiske tjenester, behandling av bivirkninger og terminal og palliativ behandling. Produsenten dekket utgifter knyttet til første behandlingssyklus med sunitinib. Kostnader og effekt ble diskontert 3,5 % per anno.

Produsenten estimerte base-case ICER¹ på £ 27 400 per vunnet QALY² (tilsvarer ca. NOK 275 000; 2010). Enveis sensitivitetsanalyse viste at kostnader per vunnet QALY var mest avhengig av overlevelsesdataene for kontrollgruppen (BSC).

Evalueringskomiteen mente imidlertid at base-case-estimatet er underestimert siden modellen kun tar hensyn til kostnader knyttet til sunitinib som påløper i den progresjonsfrie fasen. I effektstudien (25) fikk ca. 22 % av pasientene sunitinib etter progresjon av sykdommen. Basert på kommentarer fra evalueringskomiteen reviderte produsenten estimatet til £ 31 800 per vunnet QALY (tilsvarer ca. NOK 319 000; 2010). Komiteen konkluderte at dette estimatet er den mest sannsynlige ICER-en for sunitinib sammenlignet med standard behandling (BSC). For en betalingsvilje på £ 30 000 per vunnet QALY (tilsvarer ca. NOK 301 000; 2010) var sunitinib det mest kostnadseffektive alternativet med en sannsynlighet på 42 %. Effektestimatene er imidlertid basert på RPSFT-modellering. Evalueringskomiteen mente at fordi et betydelig antall pasienter i placebogruppen fikk tilbud om behandling med sunitinib (crossover), var det hensiktsmessig å korrigere effektestimatene for crossover fra placebo til aktiv behandling. Komiteen diskuterte RPSFT-modellering som ble brukt av produsenten, og de ble enige om at det var en akseptabel tilnærming.

I tillegg antar komiteen at behandling med sunitinib oppfyller kriterier for å regnes som livsforlengende, "end-of life"-behandling³. NICE har konkludert med at sunitinib for behandling av ikke-operabel og/eller metastatisk GIST, etter at behandling med imatinib har sviktet på grunn av resistens eller intoleranse, kan anbefales som et kostnadseffektivt tiltak for å kunne finansieres innenfor helsetjenesten i England og Wales, forutsatt at produsenten dekker utgifter knyttet til første behandlingssyklus.

En annen spansk studie av Paz-Ares og medarbeidere (35) utførte helseøkonomisk analyse av sunitinib etterfulgt av standard oppfølging (BSC), som andrelinjebehandling av ikke-operabel og/eller metastatisk GIST som ikke hadde effekt av imatinib 400 mg, sammenlignet med standard oppfølging alene. Analysen ble utført fra et helsetjenesteperspektiv ved hjelp av en Markov-modell. Tidshorisonten var på 6 år og behandlingen gis i sykluser av 6 ukers varighet. Data på livskvalitet og effektestimatene er hentet fra den kliniske studien (A6181004). Effekt på overlevelse er ikke korrigert for crossover fra placebo til aktiv behandling med sunitinib. Kostnader og effekt ble diskontert 3,5 % per anno. Resultater fra sensitivitetsanalyse viste at ICER kunne variere fra € 39 201 til € 62 806 per vunnet QALY (tilsvarer ca. NOK 341 000–547 000). Forfatterne tok også hensyn til mangel på andre tilgjengelige behandlingsalternativer for pasienter med progresjon eller intoleranse av behandling med imatinib og konkluderte at med bruk av høyere grenseverdier for vurdering av kostnadseffektivitet ved alternative tiltak for behandling av kreftpasienter, kan sunitinib være kostnadseffektivt sammenlignet med standard oppfølging alene. Imidlertid er det stor usikkerhet knyttet til effektestimatene (resultatene i kontrollgruppen inneholder data på pasienter som etter interimanalysen fikk aktiv behandling med sunitinib).

Canadian Drug Review (CDR) mente også at det er stor usikkerhet knyttet til kostnadseffektivitetsberegningene som ble utført fra produsenten. Likevel har CDR konkludert med at sunitinib som andrelinjebehandling av ikke-opererbar og/eller metastatisk GIST etter at behandling med imatinib har sviktet på grunn av resistens eller intoleranse kan finansieres innenfor helsetjenesten i Canada. Dette er trolig på grunn av at pasienter som er resistente mot imatinib ikke har andre behandlingsalternativer (38).

Vi fant i tillegg to modellbaserte helseøkonomiske studier som sammenlignet sunitinib med høyere dose av imatinib for behandling av pasienter med ikke-operabel og/eller metastatisk GIST som ikke hadde effekt av imatinib 400 mg. Studiene er oppsummert i tabell 6:

¹ Inkrementell kostnadseffektivitetsrate (ICER)

² QALY: Quality Adjusted Life Years - kvalitetsjusterte leveår

³ I 2009 har NICE innført en endring som åpnet for å finansiere legemidler med høyere kostnadseffektivitetsratio for pasienter som behandles med en livsforlengende, "end of life"-behandling:

- Behandling har vist effekt på overlevelse (minst en økning på 3 mnd.)
- Kort forventet levetid (vanligvis mindre enn 2 år)
- Behandlingen er lisensiert eller indikert for små pasientpopulasjoner
- Ingen alternativ behandling med sammenlignbare gevinster er tilgjengelig gjennom NHS

Tabell 6: Sunitinib versus høyere dose av imatinib som andrelinjebehandling

Inter- vensjon	Indikasjon	Komparator	Resultat	Land	Merknad	Kilde
Sunitinib + BSC	Andrelinje- behandling av ikke-operabel og/eller metasta- tisk GIST som ikke hadde effekt av imatinib 400 mg	- Høyere dose av imatinib (800 mg) - Palliativ be- handling (BSC)	Sunitinib kunne være kostnadseffektivt sammenlignet med imatinib 800 mg eller palliativ behandling	Mexico	- Effektestimatene var beheftet med stor usikkerhet (basert på indirekte sammenligning)	(36)
Sunitinib + BSC	Andrelinje- behandling av ikke – operabel og/eller metasta- tisk GIST som ikke hadde effekt av imatinib 400 mg	Andrelinje- behandling med imatinib 600 og 800 mg - Palliativ be- handling	- For en betalingsvilje på £25 000 per QALY (tilsvarende ca. NOK225 000): palliativ behandling høyest sannsynlighet for å være kostnadseffektivt - For en betalingsvilje £5 000 - £45 000 per QALY (tilsvarende ca. NOK 225 000-405 000): imatinib 600 mg sannsynligvis det mest kostnadseffektive alternativet - For en betalingsvilje på mer enn £45 000: eskalerte doser av imatinib etterfulgt av sunitinib sannsynligvis ville være kostnadseffektivt - Behandling med sunitinib etter progresjon ved bruk av imatinib 400 mg kan sannsynligvis ikke anses som et kostnadseffektivt alternativt	UK	- Effektestimatene: stort sett basert på observasjonsstudier og ikke-komparative data - Mangler gode data på livskvalitet og bivirkninger Resultatene er beheftet med stor usikkerhet og bør tolkes med forsiktighet.	(37)

Anslag på norske kostnader forbundet med bruk av sunitinib som andrelinjebehandling ved GIST

Anbefalte dose av sunitinib er 50 mg tatt oralt én gang daglig i fire påfølgende uker etterfulgt av en to-ukers hvileperiode (4/2-kur) som utgjør en fullstendig syklus på 6 uker. Basert på individuell sikkerhet og toleranse kan dosen modifiseres trinnvis med 12,5 mg om gangen (22). Daglig dose skal ikke være under 37,5 mg eller overstige 87,5 mg (22). Sunitinib kommer i pakning á 50 mg, 25 mg, 12,5 mg (på 30 stk.) til en utsalgspris (AUP¹) på henholdsvis NOK 49 570,20, NOK 24 849,40 og NOK 12 464,10 (legemiddelverkets prisdatabase 2011) (36;39). Det er antatt at pasienten kan behandles med sunitinib til tumorprogresjon, median tid til progresjon for sunitinib i effektstudien var 27,3 uker (25). Beregnet kostnad per pasient blir da ca. NOK 248 000.

Det er vanskelig å anslå eksakte totalkostnader som belaster helsevesenet, siden det er usikkert hvor mange pasienter som vil bli behandlet med sunitinib som andrelinjebehandling av GIST etter at behandling med imatinib har sviktet på grunn av resistens eller intoleranse. Hvis vi antar om lag 15–20 GIST-

¹ Apotekenes utsalgspris

pasienter (se vedlegg 5) vil være kandidater for slik behandling i Norge hvert år, blir årlige utgifter på rundt 3,7–5 millioner norske kroner ¹.

Det er imidlertid rimelig å regne med at færre pasienter vil være aktuelle for behandling med sunitinib etter én syklus fordi de ikke responderer på behandlingen eller får bivirkninger. I tillegg antok produsenten en relativ doseintensitet på 88,6 % for sunitinib i den modellen som ble evaluert av NICE. Med hensyn på disse forutsetningene blir totalkostnaden sannsynligvis lavere enn det anslaget.

Kostnadsberegningen er svært forenklet og omfatter ikke øvrige helsetjenestekostnader.

Status for bruk og godkjenning

Sunitinib har markedsføringstillatelse i Norge, EU og USA som andrelinjebehandling av metastatisk GIST (Legemiddelverket, preparatsøk på sunitinib) siden 2007.

http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch____80333.aspx?SearchID=aa25c9d0-e8ae-4c34-8787-314628c1aa6c lest 2011-10-28).

Sunitinib har ikke innvilget forhåndsgodkjent refusjon til pasienter med GIST, med det kan søkes spesielt om refusjon for utgiftene for hver enkelt pasient.

Sunitinib er godkjent i Sverige av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV

Pågående forskning

Vi søkte etter registrerte studier i WHO sin søkeportal International clinical trials registry platform (ref: <http://apps.who.int/trialsearch/>). Søket ble utført 3. november 2011 og med søkeordene sunitinib AND gist.

Vi fikk 40 treff. Vi fant ingen ytterligere kontrollerte pågående studier utover den allerede inkluderte studien. Derimot var der noen pågående observasjonsstudier for å følge opp sikkerheten til sunitinib.

Kommentar

Dokumentasjonen for effekten av sunitinib som andrelinjebehandling ved GIST, baserer seg på kun én randomisert studie (25). Studien viste en så overbevisende effekt av sunitinib sammenlignet med placebo og også akseptabel toleranse, at det ble foretatt en tidlig avblinding og overkryssing fra placebo til aktivt medikament.

Denne typen studier er vanskelige og ressurskrevende å gjenta ved sjeldne diagnoser som GIST. Det vil også være vanskelig å starte nye studier, så lenge det ikke finnes noen alternativ og effektiv behandling. Vi fant ingen randomiserte kontrollerte studier som var pågående, og det kan ikke forventes data på dette i nærmeste fremtid. Men det finnes både publiserte og pågående kohortstudier som forsøker å underbygge de positive funnene i den randomiserte studien.

¹ Imidlertid har fageksperter anslått kun 3 nye pasienter som kan være aktuelle for en slik behandling i Norge i løpet av ett år (personlig meddelelse fra overlege, dr.med. Kirsten Sundby Hall). Dette vil gi lavere årlige utgifter på rundt NOK 740 000.

Konklusjon

For de pasientene med GIST som ikke har effekt av imatinib (primær eller sekundær resistens) eller får uakseptable bivirkninger av imatinib, er andregenerasjons tyrosinkinasehemmeren sunitinib en mulighet. Resultatene i dette metodevarselet er basert på én fase III-studie fra 2006 med 312 pasienter randomisert i forholdet to til én. Studien viste at tiden til progresjon for pasienter med avansert GIST var signifikant lengre (27,3 uker) ved sunitinib enn ved placebobehandling (6,4 uker). Studien ble avblindet, og pasienter i placebogruppen ble tilbudt sunitinib. Tross dette var total overlevelsen bedre i sunitinubgruppen enn placebogruppen. Det er utført flere ulike typer modelleringer for totaloverlevelse. Basert på disse ser ut til at det er tiltro til at totaloverlevelsen er lengre med sunitinib. Bivirkningene ved sunitinib var noe større enn ved placebobehandling, men bivirkningene er tolererbare. De vanligste bivirkninger som er rapportert, er tretthet, diare, magesmerter, hudutslett, kvalme, forstoppelse, lavt stoffskifte og hånd – fot-syndrom. Det er også rapportert blødninger, hypothyreose, høyt blodtrykk, bivirkninger fra hjerte-karsystemet (blodpropp, hjertesvikt) og hendelser knyttet til hematologiske bivirkninger (infeksjoner, blødning).

Sunitinibbehandling gis til rundt 15 personer over en femårsperiode i Norge. Legemiddelkostnadene ved bruk av sunitinib er på svært usikkert grunnlag estimert til ca 248 000 kroner per pasient. Ingen nye pågående RCT-studier ble funnet.

Metode for utforming av varselet

Vi søkte systematisk etter litteratur i følgende databaser: EMBASE (OVID), Ovid MEDLINE, Cochrane Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). For kostnadsstudier ble det i tillegg søkt i databasen Economic Evaluations (NHS EED) via Cochrane Library og Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Søkestrategi finnes i vedlegg 4.

Sist oppdaterte søk ble utført 13.10.11.

Minst to personer vurderte alle identifiserte publikasjoner for relevans.

<i>Inklusjonskriterier</i>	
Populasjon	Pasienter med GIST som ikke har effekt, har utviklet resistens eller ikke tolererer førstelinjebehandling med imatinib
Intervensjon/tiltak	Sunitinib
Sammenligning	Placebo / "best supportive care"
Utfall	Overlevelse, progresjonsfri overlevelse, livskvalitet, komplikasjoner, bivirkninger, anslag på kostnader forbundet med bruk av sunitinib og samlede helseutgifter i helsesektoren
Studiedesign	Systematiske oversikter, randomiserte kontrollerte studier, studier med kontrollgruppe
Språk	Ingen
Tidsavgrensing	Ingen

Vurdering av kvalitet og risiko for systematiske feil i studiene:

Én prosjektmedarbeider kvalitetsvurderte risiko for systematiske feil hos de inkluderte randomiserte kontrollerte studiene ved bruk av "Risk of Bias"-skjema. En annen prosjektmedarbeider gikk gjennom beskrivelsene for å sikre at vurderingene var akseptable og at all relevant informasjon var kommet med (vedlegg 2).

Analysen og sammenstilling:

Én prosjektmedarbeider beskrev de inkluderte studienes populasjon, sammenligningsbetingelser, utfall og hovedresultater. En annen prosjektmedarbeider gikk gjennom beskrivelsene for å sikre at all relevant informasjon var kommet med.

Kvalitetsvurdering ble utført i henhold til Kunnskapscenterets sjekklistor og er rapportert for hver enkelt studie (vedlegg 1,2)

Referanser

1. Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005;103(4):821-9.
2. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(10):1466-78.
3. Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, Demetri GD, Joensuu H, Roberts PJ, et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2006;24(29):4764-74.
4. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von MM, Joensuu H, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003;21(23):4342-9.
5. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008;26(33):5352-9.
6. Sunitinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumours. NICE technology appraisal guidance 179 2009;National Institute for Clinical Excellence.
7. Cancer in Norway 2009 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. *Cancer Registry of Norway Oslo* 2011;
8. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Annals of surgery* 2000;231(1):51-8.
9. Demetri GD, von MM, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *The New England journal of medicine* 2002;347(7):472-80.
10. Van GM, Verweij J, Casali PG, Le CA, Hohenberger P, Ray-Coquard I, et al. Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Italian Sarcoma Group-Australasian

Gastrointestinal Trials Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005;23(24):5795-804.

11. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004;364(9440):1127-34.
12. Blanke CD, Demetri GD, von MM, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008;26(4):620-5.
13. Casali PG, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2010;21 Suppl 5:v98-102.
14. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le CA, Schlemmer M, Hohenberger P, van Oosterom AT, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2006;42(8):1093-103.
15. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373(9669):1097-104.
16. Fiore M, Palassini E, Fumagalli E, Pilotti S, Tamborini E, Stacchiotti S, et al. Preoperative imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary gastrointestinal stromal tumors (GIST). *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2009;35(7):739-45.
17. Abrams TJ, Lee LB, Murray LJ, Pryer NK, Cherrington JM. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Molecular cancer therapeutics* 2003;2(5):471-8.
18. Kim DW, Jo YS, Jung HS, Chung HK, Song JH, Park KC, et al. An orally administered multitarget tyrosine kinase inhibitor, SU11248, is a novel potent inhibitor of thyroid oncogenic RET/papillary thyroid cancer kinases. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006;91(10):4070-6.
19. Mendel DB, Laird AD, Xin X, Louie SG, Christensen JG, Li G, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2003;9(1):327-37.
20. Murray LJ, Abrams TJ, Long KR, Ngai TJ, Olson LM, Hong W, et al. SU11248 inhibits tumor growth and CSF-1R-dependent osteolysis in an experimental breast cancer bone metastasis model. *Clinical & experimental metastasis* 2003;20(8):757-66.
21. O'Farrell AM, Abrams TJ, Yuen HA, Ngai TJ, Louie SG, Yee KW, et al. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood* 2003;101(9):3597-605.
22. Pfizer Inc. SUTENT, Summary of Product Characteristics. February 2009. Pfizer 2009;
23. George S, Blay JY, Casali PG, Le CA, Stephenson P, Deprimo SE, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2009;45(11):1959-68.
24. Deprimo SE, Huang X, Blackstein ME, Garrett CR, Harmon CS, Schoffski P, et al. Circulating levels of soluble KIT serve as a biomarker for clinical outcome in gastrointestinal stromal tumor patients receiving sunitinib following imatinib failure. *Clin Cancer Res* 2009;15(18):5869-77.

25. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368(9544):1329-38.
26. Schoffski, ., Huang X, Casali PG, Carrett CR, Blackstein ME, et al. Phase III trial of sunitinib (SU) in imatinib (IM)-resistant/intolerant gist with novel statistical analysis of long-term survival to account for crossover [Abstract No. 865O]. *Ann Oncol* 2009;19(Supplement 8):266.
27. Demetri GD, Huang X, arrett CR, chffski P, lackstein ME, hah MH, et al. Novel statistical analysis of long-term survival to account for crossover in a phase III trial of sunitinib (SU) vs placebo (PL) in advanced GIST after imatinib failure. *J Clin Oncol* 2008;26((May 20 suppl; abstr 10524))
28. Bond M, Hoyle M, Moxham T, Napier M, Anderson R. Sunitinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumours: a critique of the submission from Pfizer. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2009;13 Suppl 2(pp 69-74):-74.
29. Bond M, Hoyle M, oxham T, Napier M, Anderson R. The clinical and cost-effectiveness of sunitinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumours: a critique of the submission from Pfizer. Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG) Peninsula Medical School, Universities of Exeter and Plymouth.; 2009.
30. Choueiri TK, Schutz FAB, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2280-5.
31. Chu D, Lacouture ME, Weiner E, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with the multitargeted kinase inhibitor sunitinib in patients with renal cell and non-renal cell carcinoma: A meta-analysis. *Clinical Genitourinary Cancer* 2009;7(1):11-9.
32. Je Y, Schutz FA, Choueiri TK. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *The Lancet Oncology* 2009;10(10):967-74.
33. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: Systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2009;48(1):9-17.
34. Refusjonsrapport- preparat til behandling gastrointestinal stromal tumor. Statens legemiddelverk; 2007.
35. Paz-Ares L GdXGEGPBMDs. Cost-effectiveness analysis of sunitinib in patients with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stroma tumours. *Clinical and Translational Oncology* 2008 2008;10:831-9.
36. Contreras-Hernandez I, Mould-Quevedo JF, Silva A, Salinas-Escudero G, Villasis-Keever MA, Granados-Garcia V, et al. A pharmaco-economic analysis of second-line treatment with imatinib or sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *British journal of cancer* 2008;98(11):1762-8.
37. Hislop J, Quayyum Z, Elders A, Fraser C, Jenkinson D, Mowatt G, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of imatinib dose escalation for the treatment of unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours that have progressed on treatment at a dose of 400 mg/day: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011;15(25):1-178.
38. Chabot I, LeLorier J, Blackstein ME. The challenge of conducting pharmacoeconomic evaluations in oncology using crossover trials: the example of sunitinib for gastrointestinal stromal tumour. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2008;44(7):972-7.
39. Prisdatabasen. Statens legemiddelverk; 2011 Oct 19.

Vedlegg

Vedlegg 1. Evidenstabell av Demetri og medarbeidere (25).

Demetri et al., 2006. Efficacy and safety of sunitinib patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial

Populasjon	<p>Pasienter med GIST som var målbar vha CT eller MR. De skulle ha "feilet" behandling med imatinib enten på grunn av sykdomsprogresjon (RECIST eller WHO kriteriner) eller uakseptabel alvorlig toksisitet.</p> <p>Det var krav om at det skulle være minst 2 uker siden imatinibbehandling ble avsluttet, adekvat lever-, nyre- og hjertefunksjon, samt ECOG status 0 eller 1</p> <p>Ved studiestart var det ca 50% i hver av ECOG klassene 0 og 1). Median maksdose imatinib før studiestart var 800mg, median daglig dose var ca 500 mg/daglig og median behandlingstid var ca 105 uker.</p>
Intervensjon/tiltak	<p>Sunitinib 50 mg/daglig i fire uker, så to uker uten behandling (=behandlingssyklus på seks uker).</p> <p>Ved grad tre eller fire toksisitet var det mulig å justere ned dosen til 37,5 mg/ daglig og evt. videre til 25 mg/daglig (midlertidig/varig ut fra utprøvers vurdering).</p>
Sammenligning	Placebo
Utfall	<p><i>Primært utfall</i></p> <ul style="list-style-type: none">-Tid til progresjon (tumorvurdering vha RECIST, modifisert for å tillate bruk av radiografisk protokoll for spiral CT) <p><i>Sekundære utfall</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Progresjonsfri overlevelse-Total overlevelse-Total respons rate, objektivt bekreftet-Varighet av respons-Varighet i ECOG status (prestasjonsevne)-Sikkerhet og tolerabilitet (adverse events, fysisk undersøkelse og vurdering, ECOG, laboratioremålinger m.fl)
Studiedesign	RCT, utført USA og Europa mellom desember 2003 og januar 2005
Kommentar	Alle pasienter fikk "best supportive care" i tillegg til blindet studiebehandling Studien hadde planlagt inklusjon av 357 pasienter, men ble stoppet tidlig

Vedlegg 2. Risiko for skjevhet på Demetri og medarbeidere (25).

Demetri et al., 2006. Efficacy and safety of sunitinib patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial

	Risiko for systematiske feil	Beskrivelse
Sekvensgenerering	Lav risiko	"Randomisation was done centrally with an interactive voice response system".
Allokering (fordeling i grupper)	Lav risiko	"The centralised randomisation system assigned unique numbers to each patient and provided treatment group information".
Blinding av deltakere og personell	Lav risiko	"blinded study drug (sunitinib or placebo)" og senere beskrivelse av placebotabletter som matchet størrelse, antall og farge i forbindelse med evt. dosejusteringer
Blinding av utfallsvurderer	Lav risiko	"An independent third-party radiology laboratory reviewed selected imaging studies to verify entry criteria and all imaging assessments done during the period of treatment with study medication plus 28 days after the last dose of study medication, to ensure consistent unbiased application of RECIST principles. The central radiology laboratory was blinded to treatment assignment when reviewing scans".
Ufullstendig utfallsrapportering	Lav risiko	Lite data ekskludert (5/207 og 3/105)
Ufullstendig utfallsrapportering (total overlevelse)	Høy risiko	Ved første planlagte interimanalyse (etter 149 tilfeller av RECIST-progresjon eller død) ble studien stoppet fordi det ble vist forlenget tid til progresjon i sunitinib behandlede pasienter. Dette kombinert med muligheten for placebobehandlede pasienter å gå over til sunitinibbehandling etter sykdomsprogresjon gjør at det er stor risiko for feiltolkning av data for totaloverlevelse
Selektiv rapportering	Uklar	Ser akseptabelt ut. Vanlige utfall er med, men studieprotokoll er ikke kontrollert.
Kommentar		<p>At the time of documented RECIST-defined disease progression during trial participation, treatment assignments were unblinded, and patients found to be receiving sunitinib were given the opportunity to continue treatment at the investigator's discretion. Patients who were receiving placebo were given the opportunity to cross over to open-label sunitinib treatment, provided they met eligibility criteria (evidence of RECIST-defined disease progression and ECOG performance status 0–2).</p> <p>Pasienter ble randomisert i 2:1 ratio i favør av sunitinib, og behandling ble avblinded ved sykdomsprogresjon.</p>

Vedlegg 3: Evidenstabeller av systematiske oversikter for bivirkninger av sunitinib

- 1) Choueiri et al 2010, Journal of Clinical Oncology. Risk of arterial thromboembolic events (ATE) with sunitinib and sorafenib: A systematic review and meta-analysis of clinical trials (30).

Systematisk søk i PubMed 1966-2009 og abstracts presentert på American Society of Clinical Oncology (ASCO) og European Society of Medical Oncology (ESMO)2004-2009. 10 studier ble funnet relevante for metaanalyse (fase 2 og 3 studier og et "utvidet forskrivnings program"). Studiene var fordelt på følgende diagnoser; seks nyrecellecarcinom, en hepatocellulært carcinom, en GIST, en ikke småcellet lungekreft, en neuroendokrine svulster. Dosering som ble brukt var Sunitinib 50 mg dgl 4/6 uker eller sorafenib 400 mg x 2 dgl. Begge er tyrosinkinasehemmere. 10255 pasienter var tilgjengelige for meta-analyse.

Total insidens av ATE var 1,4 %. Relativ risiko ble beregnet til 3,03 under behandling med sunitinib eller sorafenib sammenlignet med kontrollgruppene. Det ble ikke funnet signifikant forskjell mellom sunitinib og sorafenib, verken for insidens eller relativ risiko. Det ble heller ikke funnet signifikante forskjeller mellom de ulike diagnosegruppene.

- 2) Chu et al .Clinical Genitourinary Cancer 2009. Risk of hand-foot skin reaction (HFSR) with the multitargeted kinase inhibitor sunitinib in patients with renal cell and non-renal cell carcinoma: A meta-analysis (31).

Systematisk søk i PubMed 1966-2009 og abstracts presentert på American Society of Clinical Oncology (ASCO). 10 fase 2 og 3 studier hvorav tre publiserte studier og syv abstracts, tilfredstilte inklusjonskriteriene ; totalt 5005 pasienter, og studiene fordelte seg på følgende diagnoser: fem nyrecellecarcinom, tre GIST, en urotheliale carcinom, en ventrikkelkreft. Sunitinib ble gitt som enkeltstoff i dosering 50 mg dgl 4/6 uker eller 37,5 mg daglig kontinuerlig.

Insidensen for alle grader av HFSR varierte fra 5,3% til 38,1%, ved meta-analyse beregnet til totalt 18,9%. Insidens av høygradig HFSR varierte fra 1,3% til 9,5%, totalt 5,5%. . Relativ risiko for å utvikle alle grader av HFSR ble beregnet til 9,86.

Det var ingen signifikant forskjell mellom de to doseringsmåtene av Sunitinib.

- 3) Je Y et al. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. The Lancet Oncology 2009 (32).

Systematisk søk i PubMed 1966-2009 og abstracts presentert på American Society of Clinical Oncology (ASCO) og European Society of Medical Oncology (ESMO)2004-2009, . Totalt 23 fase 2 og 3 studier samt "utvidet forskrivnings program", tilfredstilte inklusjonskriteriene. Studiene var fordelt på følgende diagnosegrupper; nyrecellecarcinom, GIST, ikke-småcellet lungecancer, thyroidea carcinom, neuroendokrine carcinomer, brystkreft, plateepithelcarcinom hode-hal, urotheliale carcinom og pancreascancer, totalt 6779 pasienter. Total insidensen for alle grader av blødning ble beregnet til 16,7% og for alvorlig blødning 2,4%, Det ble ikke påvist noen signifikant forskjell i relativ risiko mellom sunitinib og sorafenib, henholdsvis 2,12 og 1,86. Det ble ikke funnet signifikant forskjell i relativ risiko for de ulike diagnosegruppene.

- 4) Zhu X et al. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: Systematic review and meta-analysis. Acta Oncol 2009 (33).

Systematisk søk i Medline (OVID 1966-2007) og abstracts presentert på American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2004-2007 . Fire publiserte fase 2 og 3 studier og 9 studier som var publisert som abstracts på ASCO tilfredstilte inklusjonskriteriene, totalt 4 999 pasienter. Studie-

ne var fordelt på følgende diagnosegrupper; nyrecellecarcinom, GIST, ikke-småcellet lungecancer, ventrikkelkreft og urothelialt carcinom. De fleste pasientene med nyrecellecarcinom hadde fått utført nefrectomi. Sunitinib ble brukt som enkeltstoff i dosering 50 mg dgl 4/6 uker eller 37,5 mg daglig kontinuerlig. Hypertensjon og kretininstigning ble trukket ut fra sikkerhetsprofilen i hver studie.

Hypertensjon

Insidens for alle grader av hypertensjon varierte fra 8,6% til 29,6%, og ble beregnet til totalt 21,6%. Insidens for alvorlig hypertensjon varierte fra 2,4% til 14,8% , beregnet til totalt 6,8 %.

Det ble funnet signifikant høyere insidens for både alle grader av hypertensjon og alvorlig hypertensjon hos pasienter med nyrecellecarcinom, hhv 25,95 og 8,3%, i forhold til de andre diagnosegruppene hvor insidensen ble beregnet til hhv 19,6% og 5,3%.

Total relativ risiko for utvikling av alvorlig hypertensjon under behandling med sunitinib ble beregnet til 22,72, men varierte med tumortype og doseringsmåte.

Det ble påvist en signifikant forskjell i den totale insidensen av hypertensjon mellom kontinuerlig dosering og intermitterende dosering av sunitinib , hhv 27,1% og 16,9%.

Det ble ikke påvist signifikant forhøyet relativ risiko for hypertensjon i forhold til kontrollgruppene ved GIST (1,42), mens det ved nyrecellecarcinom ble funnet en relativ risiko på 8,2.

Kreatininstigning

Data for kreatininstigning ble hentet fra to randomiserte kontrollerte studier på hhv GIST og nyrecellecarcinom. Insidensen for alle grader av kreatininstigning var 65,6% for pasienter med nyrecellecarcinom og 12,4 % for GIST. Det ble funnet signifikant forøket relativ risiko for kreatininstigning under behandling med sunitinib på 1,54, for GIST 1,80 og for nyrecellecarcinom 1,35 sammenlignet med kontrollgrupper.

Vedlegg 4 – Søkehistorikk: Sunitinib som andrelinjebehandling ved GIST

Databaser: EMBASE (OVID), Ovid MEDLINE, Cochrane Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) og Economic Evaluations, Centre for Reviews and Dissemination: NHS EED

Dato, alle søk: 13.10.2011

Studiefilter: Kontrollerte studier: EPOC-filter (utformet av Cochrane EPOC-group)
Helseøkonomiske evalueringer: Economic evaluations (SIGN) redigert av G. Hagen og I. Harboe (2009)

Søk utført av: Ingrid Harboe, forskningsbibliotekar

Antall treff: 559 Kontrollerte studier
53 Helseøkonomiske evalueringer

Databaser: Embase (Ovid) 1980 to 2011 Week 44, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1948 to Present

1	Gastrointestinal stromal tumor/	9377
2	gastrointestinal stromal tumo*r*.tw.	9086
3	gist.tw.	6930
4	or/1-3	13805
5	Sunitinib/	7303
6	sunitinib.mp.	9383
7	sutent.mp.	1660
8	(su11248 or su 11248 or su011248).mp.	1318
9	or/5-8	9438
10	4 and 9 use emez	1394
11	randomized controlled trial/	610183
12	Time Series Analysis/	11164
13	(randomised or randomized).tw.	656762
14	experiment*.tw.	2526164
15	(time adj series).tw.	25281
16	(pre test or pretest or post test or posttest).tw.	27047
17	impact.tw.	813992
18	intervention*.tw.	929525
19	chang*.tw.	3906963
20	evaluat*.tw.	3906166
21	effect*.tw.	8458196
22	compar*.tw.	6280315
23	control*.tw.	4627162
24	or/11-23	18779648
25	nonhuman/	3718682
26	24 not 25	16449354
27	10 and 26 use emez [E - EPOC-filter]	558

28	Gastrointestinal Stromal Tumors/	9377
29	gastrointestinal stromal tumo*r*.tw.	9086
30	gist.tw.	6930
31	or/28-30	13805
32	sunitinib.mp.	9383
33	sutent.mp.	1660
34	(su11248 or su 11248 or su011248).mp.	1318
35	or/32-34	9438
36	31 and 35 use prmz	325
37	randomized controlled trial.pt.	319959
38	random*.tw.	1233188
39	intervention*.tw.	929525
40	control*.tw.	4627162
41	evaluat.tw.	52
42	or/37-41	6033200
43	Animals/	6569959
44	Humans/	24719602
45	43 not (43 and 44)	4869408
46	42 not 45 [M - EPOC-filter]	5235746
47	36 and 46 use prmz	56
48	27 or 47	614
49	remove duplicates from 48	563
50	49 use emez	547
51	49 use prmz	16
52	"Cost Benefit Analysis"/ [E - Cost effect./-utility]	108913
53	"Cost Effectiveness Analysis"/	75291
54	"Cost Minimization Analysis"/	1923
55	"Cost Utility Analysis"/	3708
56	(cost* adj2 (benefit* or effective* or minim* or utilit*)).tw.	165850
57	cba.tw.	16713
58	cea.tw.	32128
59	cua.tw.	1439
60	Economic Evaluation/	6541
61	Health economics/	30583
62	(health economic? or economic evaluation?).tw.	17080
63	Pharmacoeconomics/	5345
64	((pharmacoeconomic? or pharmac*) adj economic?).tw.	701
65	or/52-64 [M - Cost effect./-utility]	355524
66	10 and 65	40

67	66 not 50	10
68	Cost-Benefit Analysis/	108913
69	(cost* adj2 (benefit* or effective* or minim* or utilit*)).tw.	165850
70	cba.tw.	16713
71	cea.tw.	32128
72	cua.tw.	1439
73	Economics, Medical/	39342
74	(health economic? or economic evaluation?).tw.	17080
75	Economics, Pharmaceutical/	5345
76	(pharmac* adj economic?).tw.	701
77	pharmacoeconomic?.tw.	6952
78	Technology Assessment, Biomedical/	18320
79	technology assessment?.tw.	6126
80	or/68-79 [Spesifikt Filter: Cost eff./ -utility]	345893
81	36 and 80	6
82	81 not 51	6
83	67 or 82	16
84	remove duplicates from 83	16
85	from 50 keep 1-547	547
86	from 51 keep 1-16	16

Database: *Cochrane Library: CENTRAL og Economic evaluations*

Søk utført: 13.10.2011

Antall treff: CENTRAL (14), Economic evaluations (2)

#1	MeSH descriptor Gastrointestinal Stromal Tumors , this term only	54
#2	((gastro* or gastric) near/2 (stromal tumo*r*)):ti,ab,kw	90
#3	gist*:ti,ab,kw	131
#4	(#1 OR #2 OR #3)	168
#5	sunitinib:ti,ab,kw	88
#6	sutent:ti,ab,kw	4
#7	(su11248 or su 11248 or su011248):ti,ab,kw	7
#8	(#5 OR #6 OR #7)	91
#9	(#4 AND #8)	21

Database: *Centre for Reviews and Dissemination*

Dato: 13.10.2011
Antall treff: 2 (NHS EED)

1	MeSH DESCRIPTOR Gastrointestinal Stromal Tumors EXPLODE ALL TREES	19
2	(gastrointestinal stromal tumo*r*)	25
3	(gist*)	15
4	#1 OR #2 OR #3	33
5	(sunitinib)	33
6	(sutent)	5
7	((su11248 or su 11248 or su011248))	3
8	#5 OR #6 OR #7	35
9	#4 AND #8	9
10	(#9) IN NHSEED	2

Vedlegg 5 - Anslag på antall pasienter som kan være aktuelle for behandling med sunitinib som andrelinjebehandling ved metastatisk GIST etter at behandling med imatinib har sviktet

Description	Population
Total population of Norway	4 858 199
Incidence of gastrointestinal stromal tumours (GISTs), per million population	15*
Number of newly diagnosed GISTs	$4\,858\,199 \times (15/1000000) = 73$
Proportion of GISTs that are metastatic and/or unresectable*	20 %
Proportion of 'high grade' GISTs that subsequently relapse at the metastatic and/or unresectable stage	20 %*
Total number of people with metastatic and/or unresectable GISTs	$(20\% \times 73) + (73 \times (1-20\%)) \times 20\% = 26$
Proportion of patients unable to tolerate imatinib	5 %*
Number of patients intolerant of imatinib	$26 \times 5\% = 1$
Proportion of patients in whom imatinib fails	70 %*
Number of patients in whom imatinib subsequently fails	$(26-1) \times 70\% = 17$
Total number of patients eligible for sunitinib treatment	Ca. 19

* Anslaget er basert på NICE sin vurdering av antall pasienter som er aktuelle for sunitinib-behandling