

## Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering **MEDICINSK TEKNOLOGIVURDERING AF KRÆFTLÆGEMIDLER**

# BEVACIZUMAB (AVASTIN) TIL BEHANDLING AF PATIENTER MED METASTASERENDE TARMKRÆFT

### MEDICINSK TEKNOLOGIVURDERING AF KRÆFTLÆGEMIDLER

1. ÅRG. – NR. 2 – NOVEMBER 2005

- Bevacizumab er et nyt lægemiddel til 1. linje behandling af metastaserende tyktarmskræft i kombination med kemoterapi
- 850 patienter årligt kan udvælges til behandlingen
- bevacizumab er undersøgt i ét placebo-kontrolleret forsøg
- behandlingseffekten i studiet var gennemsnitlig knap fem måneders længere overlevelse, formentlig kortere i en dansk population
- bivirkninger i form af hypertension, tarmperforationer og blødninger
- de samlede udgifter årligt beløber sig til ca. 176 mio. kr.
- omkostning pr. vundet leveår er ca. 500.000 kr.
- behov for organisatoriske ændringer i form af ressourcer til sygeplejersker og lokaler
- patienten skal til ambulante behandlinger og kontrol i hele behandlingsforløbet
- ingen forskel i livskvalitet ved tillæg af bevacizumab sammenlignet med konventionel kemoterapi.

#### Sygdommen

Kræft i tyk- og endetarm (tarmkræft) er den tredje hyppigste kræftform i Danmark, efter bryst- og lungekræft, og incidensen er stigende. Der blev i 2003 diagnosticeret ca. 3600 nye tilfælde, og tarmkræft er årsag til ca. 2100 dødsfald årligt (2001) [1].

Den primære behandling er kirurgi, hvor 75% af patienterne kan opereres på diagnosetidspunktet. Selv med så-

kaldt helbredende kirurgi er den samlede 5-års overlevelse kun 50%, idet ca. halvdelen af de opererede patienter får tilbagefald, i de fleste tilfælde inden for de første to til tre år. Ca. 30% af patienterne har metastaser på diagnosetidspunktet, hvilket bevirker et betydeligt fald i 5-års overlevelsen fra 80% for patienter i stadium II (ingen metastaser) til 55% for stadium III (lymfeknudemetastaser) til kun 5% for stadium IV (fjernmetastaser).

Behandlingen af patienter med metastaserende tarmkræft er palliativ med henblik på at lindre og udsætte progressionen af sygdommen og dermed forlænge overlevelsen. Patienter i stadium II og III tilbydes adjuverende behandling i form af kemoterapi.

#### Lægemidlet

Bevacizumab er et rekombinant humaniseret monoklonalt antistof, der binder sig til en vækstfaktor, vascular endothelial growth factor (VEGF), som har betydning for dannelsen af nye blodkar (angiogenese). Bindningen medfører, at VEGF ikke kan påvirke sine receptorer på overfladen af blodkarrenes endothelceller, hvorved angiogenesen hæmmes. Angiogenese er en vital forudsætning for vækst af en ondartet tumor, og hæmning af denne kan midlertidigt bremse tumorens vækst.

Bevacizumab gives intravenøst (i.v.) i doser á 5 mg/kg en gang hver 14. dag i kombination med kemoterapi, indtil det konstateres, at sygdommen har progredieret [2]. Bevacizumab er undersøgt i kombination med fluorouracil

© Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

MTV af kræftlægemidler har til formål at give Kræftstyregruppen og andre beslutningstagere et bredt og systematisk bidrag - baseret på den bedste, tilgængelige dokumentation - til beslutningstagning om lægemidlets anvendelse i standardbehandling i Danmark.

Medicinsk teknologivurdering af kræftlægemidler er en vurdering af lægemidlets effektivitet og sikkerhed samt patientrelaterede, sundhedsøkonomiske og organisatoriske konsekvenser af en eventuel anvendelse af lægemidlet.

Det er en forudsætning for en MTV, at der foreligger en godkendelse af lægemidlets anvendelse til den pågældende behand-

ling (indikation) fra Lægemiddelstyrelsen i form af en markedsføringstilladelse.

ISSN 1901-1776 (online)  
 ISBN 87-7676-233-5 (online)

Lægemiddelstyrelsen  
 Axel Heidesgade 1  
 2300 København S

Sundhedsstyrelsen  
 Islands Brygge 67  
 2300 København S  
 Telefon 72 22 74 00  
 Telefax 72 22 74 13

(5-FU) og folinsyre eller 5-FU, folinsyre og irinotecan (IFL) som 1. linje behandling af patienter med metastaserende tarmkræft og som 2. linje behandling sammen med oxaliplatin, 5-FU + folinsyre, og lægemidlet er godkendt i EU [3].

Der er en vis variation i behandlingspraksis på de onkologiske afdelinger (centre) i Danmark, mht. valg af 1. linje kemoterapi til patienter med metastaserende tarmkræft, og IFL-regimet bruges ikke i Danmark pga. den betydelige toksicitet. I stedet bruges et modificeret IFL-regime (FOLFIRI). På baggrund af bevacizumabs virkningsmekanisme formodes det, at der også er effekt sammen med andre 1. linje behandlingsregimer (FOLFIRI, FOLFOX og XELOX), men der mangler stadig dokumentation.

For at vurdere effekten af behandlingen foretages der en CT-skanning af bughulen. CT-skanningen foretages typisk efter hver 3. serie, dvs. hver 9. uge. I studiet er der foretaget skanninger hver 12. uge [4], og de økonomiske beregninger har taget afsæt i dette.

### Patientgrundlaget

I henhold til Jakobsen og Kronborg [5,6] udgør antallet af patienter med metastaserende tarmkræft (stadie IV) ca. 25-30% af de 3.600 nye tilfælde pr. år (hhv. 30% for cancer coli og 25% for cancer recti) – dvs. 990 patienter. Det vurderes, at dette antal også inkluderer patienter med recidiv.

Det vurderes endvidere, at ca. 15% af disse patienter har en ”performance status”, der er så dårlig, at de ikke kan tåle kemoterapi. Det betyder, at ca. 850 patienter pr. år på landsplan vil være egnet til behandling med bevacizumab [5,6].

### Bivirkninger

Bivirkningsprofilen bestemmes i væsentlig grad af den underliggende kemoterapi. Men i alle kliniske undersøgelser med bevacizumab, uanset kræftform, er der iagttaget en øget forekomst af tarmperforation (1,4 - 2%), som er en alvorlig og livstruende bivirkning. Der skal udvises forsigtighed hos nyopererede patienter og patienter, som skal gennemgå større kirurgiske indgreb under behandling med bevacizumab, idet der er øget risiko for blødning og nedsat sårheling. Hypertension er den hyppigste bivirkning, og ca. 10% af patienterne vil have behov for antihypertensiv behandling. Det er dog sjældent, at hypertension kræver seponering af bevacizumab. Proteinuri ses hos ca. 20%, men sværere proteinuri er kun beskrevet hos 1%. Blodpropper i hjerte og hjerne ses hyppigere efter bevacizumab (3,3 - 10%) end efter konventionel kemoterapi (1,3 - 4,8%) [3].

### Evidensen for lægemidlet

Bevacizumab har været undersøgt i ét placebo-kontrolleret forsøg med 813 patienter med tidligere ubehandlet metastatisk kolorectal cancer. Undersøgelsen viste, at behandling med irinotecan, 5-FU (fluorouracil) og leucovorin (IFL) plus bevacizumab øger den mediane overlevelsestid med ca. 4,7 måneder sammenlignet med behandling udelukkende med IFL [4]. Monoterapi med bevacizumab har ingen direkte effekt på tarmkræft. I forhold til de i Danmark anvendte 1. linje behandlingsregimer med FOLFIRI, FOLFOX eller XELOX er der pt. ingen publicerede undersøgelser, og effekten kendes derfor ikke.

### Økonomi - for uddybninger, se venligst bilag

De øgede omkostninger er sammenholdt med den gevinst i levetid, som er påvist i fase III studiet [4]. Omkostningerne er estimeret som forskellen mellem behandlingsomkostningerne til bevacizumab givet sammen med irinotecan, 5-FU og leucovorin (IFL) og behandlingsomkostningerne til IFL behandlingsregimet alene, dvs. der er taget udgangspunkt i de regimer, der er beskrevet i studiet [4]. Udgangspunktet er således behandlingscykler af 6 ugers varighed i 1. linje for 850 patienter. Der er udført beregninger for 1. linje behandling, da markedsførings til-ladelsen gælder for denne indikation. Som enhedsomkostninger for medicin er anvendt de udsalgspriser, der er opgivet i Lægemiddelkataloget [7] pr. 31.10.2005, og som estimat for ambulante kontakter på de onkologiske afdelinger er anvendt Sundhedsstyrelsens ambulante takst-system – DAGS [8].

I Danmark anvendes ikke IFL, men FOLFIRI, FOLFOX eller XELOX. Disse behandlingsregimer er billigere end IFL, men vil ikke ændre meget i omkostninger ved indførelse af bevacizumab, da det er dette lægemiddel og de afledte ekstra ydelser, forbundet med dets anvendelse, der udgør hovedparten af de øgede omkostninger. Der er endnu ikke publiceret undersøgelser vedrørende det danske regime, og effekten heraf er stadig ukendt.

### Medicinomkostninger

Patienterne behandles med 125 mg irinotecan pr. m<sup>2</sup> kropsoverflade, 500 mg fluorouracil pr. m<sup>2</sup> samt 20 mg leucovorin pr. m<sup>2</sup> én gang ugentlig i 4 uger efterfulgt af 2 ugers pause. Dertil skal lægges 5 mg bevacizumab pr. kg. kropsvægt givet hver anden uge, dvs. 3 gange i en behandlingscyklus på 6 uger. Det betyder, at der i én behandlingscyklus vil være i alt fem ambulante besøg til i.v.-behandling på en onkologisk afdeling, som skitseret i tabel 1.

Tabel 1. Behandlingscyklus gennem 4,9 mdr. svarende til den gennemsnitlige meroverlevelse. I de mørkt farvede felter er patienten til i.v.-behandling

| Uge         | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 |
|-------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| IFL         |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Bevacizumab |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

En bivirkning, der er signifikant forskellig ved at tilføje bevacizumab til IFL i forhold til udelukkende at anvende IFL, er hypertension [4]. Tabel 2 viser de omkostninger, der er i forbindelse med en behandlingscyklus á 6 uger.

Tabel 2. Omkostninger ved behandling med IFL og IFL + bevacizumab

|        | Behandling           | IFL        | IFL + bevacizumab |
|--------|----------------------|------------|-------------------|
| Priser | IFL                  | 14.931 kr. | 14.931 kr.        |
|        | Bevacizumab          |            | 35.399 kr.        |
|        | Hypertensionsmedicin |            | 29 kr.            |
|        | Ambulatoriebesøg     | 8.428 kr.  | 10.535 kr.        |
|        | I alt                | 23.359 kr. | 60.894 kr.        |

### Behandlingsafledte omkostninger

For at vurdere respons udføres der CT-skanning med regelmæssige mellemrum i behandlingsforløbet. Omkostningerne for en CT-skanning er sat til 2.890 kr. [8]. Den gennemsnitlige meroverlevelse ved behandling med bevacizumab på ca. 4,9 mdr. medfører, at patienten får 3,4 ekstra behandlingscyklus á 60.894 kr. Når der også inkluderes en ekstra CT-skanning, så bliver det i alt en merudgift på ca. 209.929 kr. pr. patient.

### Besparelser

Da bevacizumab lægges til den ordinære behandling af tyktarmskræft, og giver en længere overlevelse, hvor patienten skal behandles med infusioner på onkologisk afdeling, er der ingen umiddelbare besparelser ved indførelse af denne behandling. Der kan efterfølgende forekomme besparelser på 2. og 3. linje behandling, da der i forhold til disse behandlinger formentlig vil blive tale om kortere behandlingsvarighed.

### Cost-effectiveness

De totale øgede omkostninger, omkostninger pr. patient samt omkostninger pr. vundet leveår, baseret på de beregningsforudsætninger, der er beskrevet tidligere, er vist i tabel 3. Dvs. at knap 850 patienter forudsættes tilbudt IFL og bevacizumab, og for de patienter, der responderer,

at de behandles i gennemsnitlig 10,6 måneder. Ved 850 patienter medfører det øgede omkostninger for sundhedsvæsenet på ca. 176 mio. kr. pr. år svarende til gennemsnitlig 209.833 kr. pr. patient (beregningseksempel A). Disse øgede omkostninger er primært genereret af øgede omkostninger til medicin (bevacizumab) samt øgede omkostninger som følge af længere behandlingsvarighed. Konsekvensen af længere behandlingsvarighed er, udover øgede omkostninger til bevacizumab, også flere ambulante besøg, et øget forbrug af irinotecan, 5-FU (fluorouracil) og leucovorin (i DK FOLFIRI/FOLFOX/XELOX) samt flere CT-skanninger.

Tabel 3. Totale øgede omkostninger, omkostninger pr. patient samt omkostninger pr. vundet leveår ved indførelse af bevacizumab-behandling henholdsvis som baseline (A) og reducerede levetidsgevinster (B og C)

| Beregnings-eksempel |                                        | Total øgede omkostninger pr. år i kr. | Gns. øgede omkostninger pr. patient i kr. | Gns. levetidsgevinst pr. patient i år | Omkostninger pr. vundet leveår (cost-effectiveness ratio) (kr./år) |
|---------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| A                   | IFL + bevacizumab sammenlignet med IFL | 176.574.649 kr.                       | 209.833 kr.                               | 0,41 år (4,9 mdr.)                    | 512.962 kr.                                                        |
| B                   | Reduceret levetidsgevinst <sup>a</sup> | 171.310.311 kr.                       | 203.577 kr.                               | 0,39 år (4,7 mdr.)                    | 516.475 kr.                                                        |
| C                   | Reduceret levetidsgevinst <sup>b</sup> | 117.006.115 kr.                       | 139.045 kr.                               | 0,25 år (3,0 mdr.)                    | 549.770 kr.                                                        |

<sup>a</sup> En reduktion i levetidsgevinsten til 0,39 år svarer til 4,7 måneder, hvilket er den mediane levetidsgevinst som er rapporteret i [4].

<sup>b</sup> En reduktion i levetidsgevinsten til 0,25 år svarer til 3,0 måneder, hvilket er den gevinst der estimeres såfremt data censureres efter 24 måneder, jf. afsnit 3.2 i bilag.

I både a og b forudsættes, at behandlingsvarigheden – og dermed omkostningerne – reduceres med samme forhold som effekten/levetidsgevinsten i forhold til baseline.

I forhold til den daglige kliniske praksis er det erfaringen, at behandlingsvarigheden ofte er kortere end den, som findes i de kliniske studier. Derfor er der i tabel 3 vist beregningseksempler (B og C), hvor behandlingsvarigheden og dermed levetidsgevinsten er reduceret. Her ses det, at varigheden og kriterierne for at fortsætte behandlingen har væsentlig betydning for omkostningerne og omkostningerne pr. vundet leveår. Er gevinsten ved bevacizumab-behandlingen en levetidsgevinst på kun 0,25 år svarende til 3 måneder, betyder det en øget omkostning pr. vundet leveår, men også en reduktion i de totale øgede omkostninger og omkostningerne pr. patient, da behandlingsvarigheden reduceres.

Omvendt viser beregninger, som ikke er præsenteret i tabel 3, at såfremt alle patienter behandles så længe, der ikke er progression – hvilket er kriteriet i studiet [4] – så øges de totale øgede omkostninger til 239 mio. kr. pr. år, omkostningerne pr. patient øges til 283.699 kr. og omkostninger pr. vundet leveår øges til 693.535 kr.

For ovenstående beregninger er det en væsentlig præmis, at den levetidsgevinst, der er påvist i studiet, kan overføres til en dansk patient population. Dette er imidlertid usikkert; eksempelvis var gennemsnitsalderen for patienterne i studiet ca. 60 år [4], mens halvdelen af patienterne i Danmark med cancer coli og cancer recti er mere end 70 år på diagnosetidspunktet. Såfremt gevinsten i levetid afviger (er mindre) fra fase III studiet, er eksempel B og C i tabel 3 særlig relevante.

#### Følsomhedsanalyser

Følsomhedsanalyser for ovenstående beregninger kan ses i bilag.

#### Organisation

Det vurderes, at bevacizumab behandling kan foregå på alle onkologiske afdelinger i Danmark – dvs. decentralt. Dette vil kræve ekstra ressourcer, da patienterne skal have behandling i den længere levetid, der er som gevinst af behandlingen.

Behandlingsforløbet ser ud som vist i tabel 1.

Under forudsætning af decentral behandling, dvs. 11 behandlingssteder, vil ca. 75 patienter årligt skulle behandles på hver afdeling i knap fem måneder (ekstra levetid), og dette medfører ca. 15 ambulante besøg i den tid. Da behandlingen består af i.v.-infusion kræver det tilsyn af en sygeplejerske. En sygeplejerske kan overvåge ca. fire patienter, og med en behandlingstid på tre timer, kan der behandles otte patienter pr. dag, under forudsætning af, at der er lokaler. Et rum, hvor fire patienter kan behandles, vil årligt være optaget i ni-ti dage til behandling af samtlige 75 patienter pr. afdeling. Behandlingen vil kræve ca.

60 ekstra sygeplejetimer årligt pr. behandlende afdeling. Udførelsen af behandlingen ligger inden for en sygeplejerskes normale kompetenceområde, så det vil ikke kræve ekstra uddannelse. Inden for de 18 ugers ekstra behandlingstid vil der ligge en CT-skanning.

Behandlingen vil således kræve øgede personaleressourcer, bl.a. fordi behandlingsvarigheden øges i forhold til nuværende 1. linje behandling.

Dertil vil ca. 2% få behandlingskrævende bivirkninger, der typisk medfører indlæggelse i fire til fem dage.

#### Patientperspektiver

Fordele for patienten ved denne behandling er muligheden for en længere overlevelse.

Ulemper er risiko for både lette og fatale bivirkninger. En del patienter vil have behov for hypertensionsbehandling oveni den øvrige behandling. Patienten vil blive belastet af flere ambulatoriebesøg pga. i.v.-behandling, og mulige indlæggelser pga. bivirkninger. Patienten skal være opmærksom på blødninger, der kræver akut lægetilsyn.

#### Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Informatik og sundhedsdata. Available at: [http://www.sst.dk/Informatik\\_og\\_sundhedsdata/Download\\_sundhedsstatistik.aspx?lang=da](http://www.sst.dk/Informatik_og_sundhedsdata/Download_sundhedsstatistik.aspx?lang=da). Accessed 21/1, 2005.
2. Genentech. Avastin (bevacizumab). Available at: <http://www.avastin.com/avastin/homePro.m>. Accessed 1/17, 2005.
3. European Medicines Agency. Avastin - European Public Assessment Report (EPAR). 2005; Available at: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/avastin/avastin.htm>. Accessed 11/23, 2005.
4. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N.Engl.J.Med. 2004 Jun 3;350(23):2335-2342.
5. Jakobsen AK, Kronborg O. Colonic cancer. Ugeskr.Laeger 2002 Jun 3;164(23):3043-3046.
6. Kronborg O, Jakobsen AK. Rectal cancer. Ugeskr.Laeger 2002 Jun 3;164(23):3046-3048.
7. Lægemiddeldataloget. 2005; Available at: [www.lmk.dk](http://www.lmk.dk). Accessed 10/31, 2005.
8. Sundhedsstyrelsen. Takster. 2005; Available at: [http://www.sst.dk/Planlaegning\\_og\\_behandling/DRG.aspx?lang=da](http://www.sst.dk/Planlaegning_og_behandling/DRG.aspx?lang=da). Accessed 11/5, 2005.

**Notat:**

**Sundhedsøkonomisk analyse**

**af indførelse af Avastin behandling til**

**patienter med metastaserende tarmkræft**

Oktober 2005  
Revideret januar 2006

Jens Olsen



# Indholdsfortegnelse

|                                              |    |
|----------------------------------------------|----|
| 1. Introduktion.....                         | 1  |
| 2. Metastaserende tarmkræft.....             | 1  |
| 2.1. Eksisterende kliniske praksis .....     | 2  |
| 2.2. Avastin (Bevacizumab).....              | 4  |
| 2.3. Formål .....                            | 4  |
| 3. Datagrundlag og metode .....              | 4  |
| 3.1. Omkostningsestimater.....               | 6  |
| 3.2. Effekter.....                           | 8  |
| 3.3. Følsomhedsanalyser .....                | 9  |
| 4. Resultater .....                          | 9  |
| 4.1. Resultater af følsomhedsanalyserne..... | 10 |
| 4.2. Organisation.....                       | 12 |
| 5. Diskussion.....                           | 12 |
| Referencer .....                             | 14 |
| Appendiks .....                              | 15 |

## 1. Introduktion

I forbindelse med Kræftplan II er det vedtaget, at der skal foretages en Medicinsk Teknologivurdering (MTV) af nye kræftlægemidler, som det påtænkes at indføre som standardbehandling i Danmark (jf. afsnit 9.2.2.3 i Kræftplan II). Dette arbejde er forankret i Center for Evaluering og MTV (CEMTV), Sundhedsstyrelsen.

Et væsentligt element i medicinsk teknologivurdering af kræftlægemidler vil være den sundhedsøkonomiske analyse, bl.a. fordi nye kræftlægemidler ofte er kendetegnet ved at være relativt dyre. CEMTV har bedt Center for Anvendt Sundhedstjenesteforskning og Teknologivurdering, Syddansk Universitet, om at gennemføre en sundhedsøkonomisk analyse af kræftlægemidlet Avastin.

For patienter med metastaserende kræft i colon eller rectum påtænkes det at indføre behandling med Avastin (Bevacizumab) som ny 1. linje behandling. Avastin gives sammen med anden kemoterapi.

Nærværende analyse er blevet til i et tæt samarbejde med afdelingslæge Lone Nørgaard Petersen, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet, som ydet et væsentligt bidrag omkring patientsammensætning, behandlingspraksis, kriterier for behandling etc. samt andre nyttige informationer undervejs. Derudover har professor Anders Jakobsen, Onkologisk afdeling, Vejle Sygehus også bidraget med nyttige kommentarer undervejs.

## 2. Metastaserende tarmkræft

Patienter med tarmkræft henvises typisk til de onkologiske afdelinger fra de kirurgiske afdelinger. På de kirurgiske afdelinger er en del af, men ikke alle, patienterne blevet opereret – hos nogle patienter har kræften bredt sig så meget, at operation er umulig/udsigtsløs, ligesom nogle patienter ikke kan opereres af andre årsager.

Patienter med kræft i colon eller rectum kan inddeles i fire grupper<sup>1</sup>:

- A. Patienter, hvor hele kræftknuden er bortopereret og hvor der ikke er behov for efterbehandling.
- B. Patienter, hvor der er en vis indvækst af tumor gennem tarmen til omgivelserne
- C. Patienter, hvor der er metastaser i de regionale lymfeknuder
- D. Patienter, hvor der er metastaser – fx i lever og lunger.

Kategori D patienterne (som også betegnes som stadium 4 patienter) er patienter med metastaserende tarmkræft, og er den patientgruppe, hvor Avastin behandling kan komme på tale. Hertil kommer gruppen af patienter med recidiv.

---

<sup>1</sup> En inddeling i 3 grupper, hvor gruppe A og B patienterne slås sammen ses også.

Behandlingen af patienter med metastaserende tarmkræft er en palliativ behandling med henblik på at lindre og udsætte progressionen af sygdommen og dermed øge levetiden. Desuden vil det for nogle patienter med levermetastaser gælde, at de efter kemoterapi behandling vil kunne opereres.

Kategori C patienterne og høj-risiko kategori B patienterne tilbydes adjuverende (forebyggende) behandling (kemoterapi)<sup>2</sup>.

I Danmark registreres der hvert år ca. 2.300 nye tilfælde af cancer coli, og incidensen har i mange år været stigende (1). Tilsvarende registreres der ca. 1.200 nye tilfælde af cancer recti, og incidensen har i en del år været faldende (2). Dvs. der hvert år registreres i alt ca. 3.500 nye tilfælde af tarmkræft.

I henhold til Jakobsen og Kronborg (1;2) udgør antallet af patienter med metastaserende tarmkræft (kategori D patienter) ca. 25-30 % af de 3.500 nye tilfælde pr. år (hhv. 30 % for cancer coli og 25 % for cancer recti) – dvs. 990 patienter. Det vurderes, at dette antal også inkluderer patienter med recidiv.

Det vurderes endvidere, at ca. 15 % af disse patienter har en ”performance status”, der er så dårlig, at de ikke kan tåle kemoterapi. Dvs. ca. 850 patienter pr. år på landsplan vil være egnet til Avastin-behandling<sup>3</sup>.

## 2.1. Eksisterende kliniske praksis

Der er 11 centrale og decentrale onkologiske afdelinger (centre) i Danmark, som varetager behandlingen af patienter med metastaserende tarmkræft. Der er en vis variation i behandlingspraksis, idet der som 1. linje behandling er forskellige regimer.

Som 1. linje behandling kan fx gives Irinotecan, 5-FU (Fluorouracil) og Leucovorin (folininsyre) – enten som FOLFIRI eller IFL regime<sup>4</sup>. Alternativt kan der gives 5-FU, Leucovorin og Oxaliplatin – kendt som FOLFOX behandlingsregimet. På Onkologisk Klinik, Rigshospitalet, gives der 5-FU (Xeloda) og Oxaliplatin – kendt som XELOX regimet. En behandlingsserie varer 3 uger og består af følgende:

- Xeloda (5-FU) 1000 mg/m<sup>2</sup> gives som pille 2 gange dagligt i 14 dage (patienter indtager pillen derhjemme efter morgen- og aftenmåltid). Dvs. 1000 mg pr. kropsoverflade, og kropsoverfladen er 1,75 m<sup>2</sup> for en gennemsnitspatient.

---

<sup>2</sup> Denne adjuverende behandling har bestået af 5-FU (som infusion) og Leucovorin eller Isovorin (folinsyre), men det er netop godkendt at ændre denne adjuverende behandling til 5-FU (Fluorouracil), Oxaliplatin og Folininsyre – dette behandlingsregime kendes også under betegnelsen FOLFOX.

<sup>3</sup> Det præcise antal patienter er 842.

<sup>4</sup> Det fremgår, at både IFL-regimet og FOLFIRI-regimet består af Irinotecan, 5-FU (Fluorouracil) og Leucovorin. Men de to behandlingsregimer er ikke identiske, da der er forskel på dosering og infusionsmåde (bolus eller ej).

- Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> gives intra venøst over 2 timer hver 3. uge (dvs. på behandlingsseriens første dag). Dvs. der er et ambulant besøg pr. serie.

Det vurderes, at FOLFOX og/eller XELOX behandlingsregimerne er standard for 1. linje behandling på de onkologiske afdelinger i Danmark. Visse steder gives også en nordisk udgave af 5-FU, Irinotecan-regimet ("Nordic IV").

2. linje behandlingen afhænger overordnet set af, hvad der er givet som 1. linje behandling, idet det gælder, at der for alle patienter skal være prøvet behandling med 5-FU, Oxaliplatin, Irinotecan og evt. Erbitux.

Fx er den nuværende 2. linje behandling på Rigshospitalet Irinotecan, 350 mg/m<sup>2</sup> legemsoverflade givet én gang hver 3. uge.

Den nuværende 3. linje behandling er Irinotecan og Erbitux. Denne behandling gives først efter en ansøgning til 'second opinion udvalget'. Behandlingen varetages af udvalgte afdelinger (bl.a. i Herlev, Vejle og Odense), og de øvrige afdelinger henviser så patienterne til disse afdelinger.

For at vurdere effekten af behandlingen foretages der en CT-scanning, som viser om metastaserne er skrumpet eller ej. CT-skanningen foretages typisk efter hver 3. serie, dvs. hver 9. uge. Effekten opdeles i:

- CR: komplet respons
- PR: partiel respons
- SD: stable disease
- PD: Progression

På Rigshospitalet er den nuværende praksis således, at såfremt der ikke observeres progression (PD) så fortsættes 1. linje behandlingen indtil maks. 6 serier. Efter 6 serier gives yderligere 3 konsoliderende serier, såfremt der er tale om CR. Hvis der efter 6 serier observeres SD eller PR så skiftes der til 2. linje behandling. Kriterierne for at stoppe/ændre behandlingen varierer formentlig lidt fra afdeling til afdeling.

I Hurwitz et al. (3) har kriteriet været, at behandling er fortsat så længe der ikke observeredes PD.

På Rigshospitalet findes der ikke data for behandlingsvarigheden for 2. og 3. linjebehandling. Det vurderes, at blandt de patienter, som tilbydes 1. linjebehandling, modtager 50 % også 2. linje behandling, og 25 % modtager 3. linje behandling.

## 2.2. Avastin (Bevacizumab)

Resultaterne fra et fase III studie viser, at Avastin givet sammen med Irinotecan, 5-FU (Fluorouracil) og Leucovorin (givet i et IFL-regime) øger den mediane overlevelsestid med 4,7 måneder sammenlignet med behandling med Irinotecan, 5-FU (Fluorouracil) og Leucovorin (3).

Avastin gives altså i kombination med anden kemoterapi. Avastin (aktivt stof: bevacizumab) er et monoklonalt antistof, der bindes til human vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF) og derved hæmmer kar-nydannelsen i tumorer og får eksisterende kar til at skrumpe, hvilket forhindrer vækst af tumor. Avastin er udviklet til behandling af cancer.

Avastin (ATC-kode: L01XC07) markedsføres af Roche og fås som konc. til inf. væ., opl. 25 mg/ml i pakninger af 1 x 4 ml (pris: 3.724,65 kr.) eller 1 x 16 ml (pris: 13.485,15 kr.) (4).

### *Indikation*

Avastin er i kombination med intravenøs 5-FU og folinsyre eller intravenøs 5-FU, folinsyre og Irinotecan (IFL) indiceret til 1. linje behandling af patienter med metastaserende tarmkræft (5).

## 2.3. Formål

Formålet med nærværende analyse er at sammenligne omkostninger og effekter ved 1. linjebehandling med Irinotecan, 5-FU (Fluorouracil) og Leucovorin og 1. linje behandling med Avastin i kombination Irinotecan, 5-FU (Fluorouracil) og Leucovorin ved behandling af patienter med metastaserende tarmkræft i Danmark. Analysen er designet som en modelbaseret cost-effectiveness analyse.

## 3. Datagrundlag og metode

Modelberegningerne er gennemført i Microsoft Excel. De inkrementale omkostninger mellem 1. linje behandling med Irinotecan, 5-FU og Leucovorin og evt. kommende 1. linje behandling (dvs. Avastin givet sammen med Irinotecan, 5-FU og Leucovorin) er identificeret og værdisat (se afsnit 3.1)

Disse inkrementale omkostninger er sammenholdt med gevinsten i levetid, som er påvist i fase III studiet (3).

De inkrementale omkostninger er estimeret som forskellen mellem behandlingsomkostningerne til Avastin givet sammen med Irinotecan, 5-FU og Leucovorin (IFL) og behandlingsomkostningerne til IFL behandlingsregimet, dvs. der er taget udgangspunkt i de regimer, der er beskrevet i (3). Udgangspunktet er således behandlingscykler af 6 ugers varighed<sup>5</sup>.

---

<sup>5</sup> Her anvendes betegnelse behandlingscyklus frem for behandlingsserie. De to betegnelser er synonyme.

Som nævnt, findes der også andre behandlingsregimer som 1. linje behandling – fx FOLFOX og XELOX. Imidlertid er Avastin kun godkendt i kombination med intravenøs 5-FU og folinsyre eller IFL, så kommende 1. linje behandling vil blive Avastin og IFL, og resultaterne i (3) baserer sig på at nuværende 1. linje behandling er IFL. Derfor er de to regimer der er sammenlignet her. Imidlertid vurderes det, at IFL, FOLFIRI, FOLFOX og XELOX har ca. samme effekt/virkemåde, hvorfor det intuitivt forventes, at resultaterne, som præsenteres i afsnit 4, også vil være gældende selvom nuværende 1. behandlingsregime fx er FOLFOX eller XELOX.

Som nævnt, afhænger 2. linje behandlingen af, hvad der er givet som 1. linje behandling, og det kan tænkes, at indførelse af Avastin i 1. linje behandlingen vil ændre 2. linje behandlingen. Så principielt burde det være de inkrementale omkostninger mellem nuværende og evt. kommende 1., 2. og 3. linje behandling, som skulle estimeres. Men da der kun findes meget usikre data for, hvor mange patienter der også tilbydes 2. linje behandling og måske 3. linje behandling, ligesom der ikke findes data for behandlingsvarigheden, er det valgt kun at estimere de inkrementale omkostninger mellem IFL og IFL i kombination med Avastin, da ikke er muligt at estimere de inkrementale omkostninger mellem nuværende og kommende 2. og 3. linje behandling, givet Avastin tilføjes 1. linje behandlingen.

Desuden vil det skabe usikkerhed, at tillægge 2. og 3. linje behandlingen vægt i analysen, da forskellige 2. og 3. linje behandlingsregimer kan påvirke sygdomsprogressionen og dermed overlevelsen forskelligt, hvilket implicerer at den effekt, der er påvist i (3), og som lægges til grund for analysen, ændres.

Modellen beregner omkostningerne til 1. linje behandling for de 850 patienter, der vurderes at have en "performance status" der er så god, at de kan tilbydes Avastin behandling.

For IFL behandling er det forudsat, at alle 850 patienter tilbydes én behandlingscyklus (dvs. 6 uger). For de patienter, hvor CT-skanningen viser respons svarende til CR, PR eller SD, gives yderligere én behandlingscyklus – dvs. i alt 12 ugers behandling. For de patienter, som responderer (CR eller PR), behandles der yderligere i 2½ cykler, svarende til en samlet behandlingsvarighed på i alt 26,8 uger eller 6,2 måneder. Denne behandlingsvarighed svarer til den mediane progressionsfrie overlevelse for "IFL-gruppen" i (3).

De anvendte procentsatser for CR og PR fremgår af tabel 1. Andelen af patienter der udviser SD, PR eller CR efter én cyklus er estimeret vha. figur 2 i (3)<sup>6</sup>.

I praksis vil det gælde, at når 1. linje behandlingen stoppes, skiftes der til 2. linje behandling, såfremt patienten kan tåle det.

For 1. linje behandling med Avastin og IFL er det igen forudsat, at alle 850 patienter tilbydes én behandlingscyklus (dvs. 6 uger). For de patienter, hvor CT-skanningen viser respons svarende til

---

<sup>6</sup> Vha. lineær ekstrapolation/regression mellem punkterne (100% ; 0 måneder) og (50% ; 6,2 måneder).

CR, PR eller SD, gives yderligere én behandlingscyklus – dvs. i alt 12 ugers behandling. For de patienter, som responderer (CR eller PR), behandles der yderligere i 6½ cykler, svarende til en samlet behandlingsvarighed på knap 46 uger eller 10,6 måneder. Denne behandlingsvarighed svarer til den mediane progressionsfrie overlevelse for "IFL + Avastin-gruppen" i (3).

Igen fremgår de anvendte procentsatser for CR og PR af tabel 1. Andelen af patienter der udviser SD, PR eller CR efter én cyklus er estimeret vha. figur 2 i (3)<sup>7</sup>.

Tabel 1. Responsrater for henholdsvis IFL og IFL og Avastin behandlingsregimerne.

| Behandlingsregime | CR   | PR    | "Overall response" | Kilde |
|-------------------|------|-------|--------------------|-------|
| IFL & Avastin     | 3,7% | 41,0% | 44,8%              | (3)   |
| IFL               | 2,2% | 32,6% | 34,8%              | (3)   |

Udover disse kriterier for behandlingsvarighed er der forudsat, at en patient i gennemsnit vejer 70 kg og har en kropsoverflade på 1,75 m<sup>2</sup> (nogle præparater gives i forhold til kropsvægt og andre i forhold til kropsoverflade).

Da tidshorisonten for analysen ikke overstiger 1 år – selvom det er vanskeligt at sige præcist, hvornår levetidsgevinsten indtræder – er omkostninger og effekter ikke diskonteret.

Der er ikke gennemført subgruppeanalyser, da fase III studiet viste, at der ikke var signifikant forskel i effekt mellem udvalgte undergrupper (3;5).

### 3.1. Omkostningsestimater

Som enhedsomkostninger for medicin er anvendt de udsalgspriser, der er opgivet i Lægemiddelkataloget (4) pr. 31.10.2005. Som estimat for ambulante kontakter på de onkologiske afdelinger er anvendt Sundhedsstyrelsens ambulante takstsystem – DAGS (6).

#### *IFL og Avastin*

I henhold til (3) behandles patienterne med 125 mg Irinotecan pr. m<sup>2</sup> kropsoverflade, 500 mg Fluorouracil pr. m<sup>2</sup> samt 20 mg Leucovorin pr. m<sup>2</sup> én gang ugentlig i 4 uger efterfulgt af 2 ugers pause. Dertil skal lægges 5 mg Avastin pr. kg. kropsvægt givet hver anden uge, dvs. tre gange i en behandlingscyklus på 6 uger. Det betyder, at der i én behandlingscyklus vil være i alt fem ambulante besøg på en onkologisk afdeling.

Fra (4) er fundet følgende priser:

Avastin: 16 ml à 25 mg/ml 13.485,15 kr.

Irinotecan: 2 ml à 20 mg /ml 647,45 kr.

5-FU (Flurablastin, Pfizer): 20 ml à 50 mg/ml 633,70 kr.

Leucovorin: 30 ml à 10 mg/ml 782,95 kr.

<sup>7</sup> Vha. lineær ekstrapolation/regression mellem punkterne (100% ; 0 måneder) og (50% ; 10,6 måneder).

Dette giver følgende omkostninger for en behandlingscyklus (6 uger):

|                          |                   |
|--------------------------|-------------------|
| Avastin                  | 35.399 kr.        |
| Irinotecan               | 12.348 kr.        |
| 5-FU (Fluorouracil)      | 2.218 kr.         |
| Leucovorin               | 365 kr.           |
| <u>5 ambulante besøg</u> | <u>10.535 kr.</u> |
| Total                    | <u>60.865 kr.</u> |

### *IFL*

Dette behandlingsregime svarer til ovenstående bortset fra, at der ikke gives Avastin, hvilket betyder at en behandlingscyklus består af 4 ambulante besøg (der spares altså et ambulant besøg). De totale omkostninger for en behandlingscyklus bliver da 23.360 kr.

### *CT-skanninger*

Behandlingsvarigheden øges når der tillægges Avastin i behandlingsregimet, og da der gennemføres CT-skanninger med regelmæssige mellemrum i behandlingsforløbet med henblik på at vurdere respons eller ej, så øges omkostningerne som følge af flere CT-skanninger. I henhold til (6) er omkostninger for en CT-skanning sat til 2.890 kr.

Jf. (3) foretages der CT-skanninger hver 12. uge efter uge 24. Det betyder, at de inkrementale omkostninger til CT-skanning for IFL & Avastin regimet sammenlignet med IFL alene bliver 1.445 kr. pr. cyklus for den periode, hvor IFL & Avastin regimet overstiger IFL regimet i varighed.

### *Hypertensionsbehandling*

Der er en række bivirkninger ved behandlingen, jf. (3). Sammenlignes IFL-gruppen med IFL & Avastin-gruppen gør det sig imidlertid gældende, at det kun er for hypertension, at der signifikant forskel mellem de to grupper, idet der er en øget risiko for hypertension i Avastin-gruppen. Ved beregning af de inkrementale omkostninger er der i forhold til bivirkninger således kun medtaget ekstra omkostninger til behandling af hypertension.

Det er forudsat, at behandlingen af hypertension foregår hos egen læge, og at der behandles med beta-blokker.

### *Andre omkostninger*

For patienterne og pårørende vil der opstå ekstra omkostninger, som følge af øgede tids- og transportomkostninger pga. af flere ambulante kontakter på hospitalet. Disse omkostninger er ikke medtaget i analyserne, da det bl.a. vil kræve information om patienternes tidsforbrug samt afstanden fra eget hjem til hospitalet.

Det er forudsat, at indførelse af Avastin behandling som led i 1. linje behandlingen ikke medfører nogen sparede omkostninger. Det må dog forventes, at der vil være en besparelse på den

efterfølgende 2. og 3. linje behandling, da der i forhold til disse behandlinger formentlig vil blive tale om kortere behandlingsvarighed. De sparede omkostninger er imidlertid vanskelige at opgøre, hvorfor de ikke er medtaget.

Sundhedsøkonomiske analyser bør som udgangspunkt anlægge en samfundsøkonomisk synsvinkel. Men da omkostninger for patienter og pårørende ikke er medtaget, er perspektivet for nærværende analyse et sundhedsvæsens perspektiv frem for et samfundsøkonomisk perspektiv.

### 3.2. Effekter

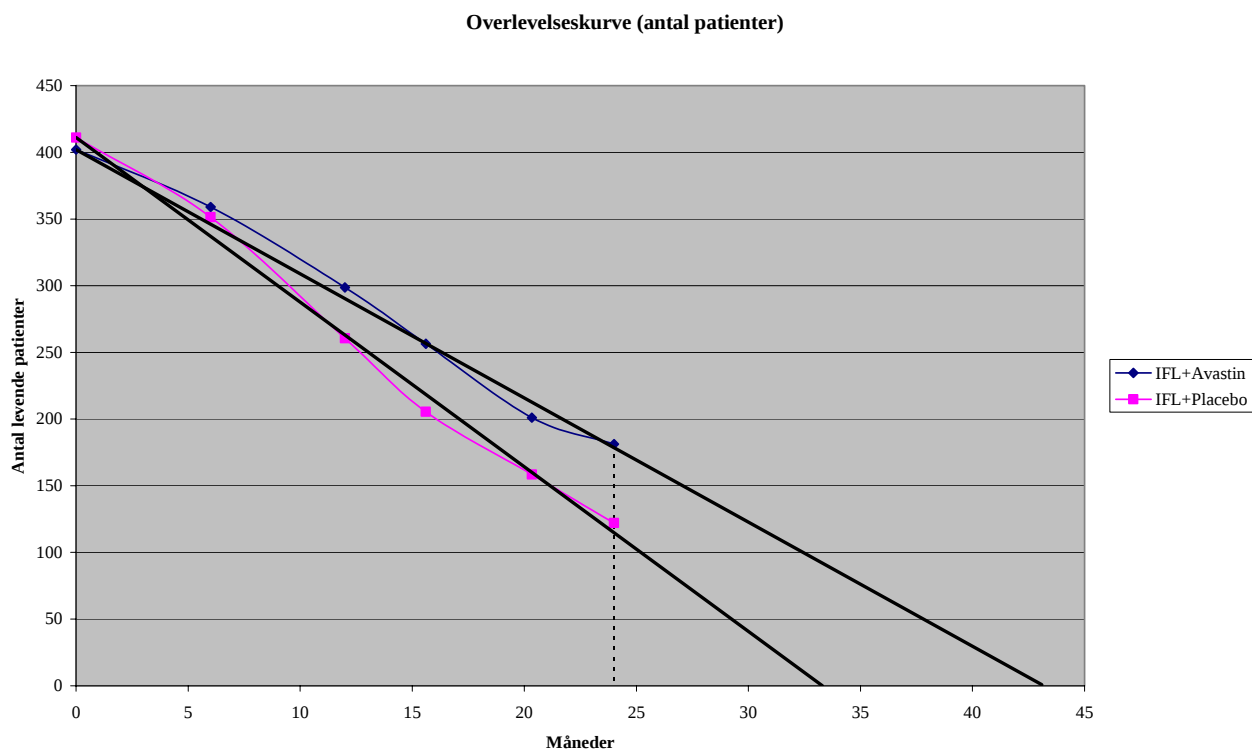
Som nævnt er der i (3) påvist en øget median overlevelse på 4,7 måneder for gruppen af patienter, som blev behandlet med IFL og Avastin sammenlignet med behandling med IFL. For den sundhedsøkonomiske analyse er det relevante effektmål imidlertid den *gennemsnitlige* gevinst i overlevelsestid, men den gennemsnitlige gevinst i overlevelse er ikke rapporteret i (3), da patienterne i studiet ikke er fulgt længe nok. Dette fremgår af figur 1, hvor det ses at en del patienter fra begge grupper er i live efter 24 måneder, hvorfor det ikke umiddelbart er muligt at bestemme den gennemsnitlige gevinst i overlevelse. Såfremt de to overlevelseskurver ekstrapoleres lineært (jf. figur 1) er det muligt at beregne et estimat for den gennemsnitlige forskel i overlevelse. Ved denne metode estimeres gevinsten i overlevelsestid til gennemsnitligt 4,9 måneder svarende til 0,41 år<sup>8</sup>. Såfremt data censureres efter 24 måneder (markeret ved de lodrette stiplede linje i figur 1), så estimeres gevinsten i overlevelsestid til 3,0 måneder.

I resultaterne, som præsenteres i afsnit 4, er gevinsten på 4,9 måneder præsenteret som hovedresultat (baseline), mens der i følsomhedsanalyserne præsenteres resultater, hvor levetidsgevinsten er sat til henholdsvis 4,7 og 3,0 måneder.

---

<sup>8</sup> Formelt er det arealet mellem de to Kaplan-Meier kurver, som er det relevante at estimere.

Figur 1. Overlevelseskurve (Kaplan-Meier kurve) for henholdsvis 'IFL-patienter' og 'IFL & Avastin-patienter'.



Kilde: Udarbejdet på baggrund af Scientific Discussion i (5).

### 3.3. Følsomhedsanalyser

Beregninger af den karakter, som gennemføres i nærværende analyse, er altid forbundet med en vis usikkerhed. Derfor gennemføres der følsomhedsanalyser, hvor de forskellige antagelser varieres. Der er tale om envejs følsomhedsanalyser, hvor antagelserne/beregningsforudsætningerne varieres en af gangen. Der varieres på antagelserne om behandlingsvarighed, kriterierne for at fortsætte behandling, antal patienter samt levetidsgevinsten.

## 4. Resultater

Tabel 2 viser resultaterne for de totale inkrementale omkostninger, omkostninger pr. patient samt omkostninger pr. vundet leveår, og som altså baserer sig på de beregningsforudsætninger, der er beskrevet i afsnit 3. Dvs. at knap 850 patienter forudsættes tilbudt IFL og Avastin, og for de patienter, som responderer, behandles i gennemsnitlig 10,6 måneder.

Ved 850 patienter implicerer det øgede omkostninger for sundhedsvæsenet på ca. 176 mill. kr. pr. år svarende til gennemsnitlig 209.833 kr. pr. patient. Disse øgede omkostninger er primært genereret af dels øgede omkostninger til medicin (Avastin) samt øgede omkostninger som følge af længere behandlingsvarighed. Konsekvensen af længere behandlingsvarighed er, udover øgede

omkostninger til Avastin, også flere ambulante besøg, et øget forbrug af Irinotecan, 5-FU (Fluorouracil) og Leucovorin samt flere CT-skanninger.

Tabel 2. Totale inkrementale omkostninger, inkrementale omkostninger pr. patient samt inkrementale omkostninger pr. vundet leveår ved indførelse af Avastin behandling.

|                                    | Totale<br>inkrementale<br>omkostninger<br>pr. år, DK (kr.) | Gns.<br>inkrementale<br>omkostninger<br>pr. patient, som<br>tilbydes<br>behandling<br>(kr.) | Gns.<br>levetidsgevinst<br>pr. patient | Omkostning pr.<br>vundet leveår<br>(cost-<br>effectiveness<br>ratio) (kr./år) |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| IFL & Avastin sammenlignet med IFL | 176.574.649                                                | 209.833                                                                                     | 0,41 år                                | 512.962                                                                       |

#### 4.1. Resultater af følsomhedsanalyserne

Tabel 3. Følsomhedsanalyse I: Totale inkrementale omkostninger, inkrementale omkostninger pr. patient samt inkrementale omkostninger pr. vundet leveår ved indførelse af Avastin behandling.

|                                                           | Totale<br>inkrementale<br>omkostninger<br>pr. år, DK (kr.) | Gns.<br>inkrementale<br>omkostninger<br>pr. patient,<br>som tilbydes<br>behandling<br>(kr.) | Gns.<br>levetidsgevinst<br>pr. patient | Omkostning<br>pr. vundet<br>leveår (cost-<br>effectiveness<br>ratio) (kr./år) |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Baseline (jf. tabel 2)                                    | 176.574.649                                                | 209.833                                                                                     | 0,41 år                                | 512.962                                                                       |
| IFL & Avastin vs. IFL Kortere behandlingstid <sup>a</sup> | 141.039.042                                                | 167.604                                                                                     | 0,41 år                                | 409.729                                                                       |
| Kortere beh.-tid og kun CR <sup>b</sup>                   | 83.422.327                                                 | 99.135                                                                                      | 0,41 år                                | 242.348                                                                       |

<sup>a</sup> Kortere behandlingstid implicerer, at patienter i IFL-gruppen maksimalt behandles i 24 uger (4 behandlingscykler), svarende til 5,5 måneder, mens patienter i IFL & Avastin-gruppen behandles maksimalt behandles i 36 uger (6 behandlingscykler), svarende til 8,3 måneder.

<sup>b</sup> Kortere beh.-tid og kun CR implicerer igen, at patienter i IFL-gruppen maksimalt behandles i 24 uger, og efter 18 uger er det kun hos patienter, som viser CR, at behandlingen fortsættes. På samme vis implicerer det at patienter i IFL & Avastin-gruppen behandles maksimalt behandles i 36 uger, og efter 18 uger er det kun hos patienter, som viser CR, at behandlingen fortsættes.

I forhold til den daglige kliniske praksis er det erfaringen, at behandlingsvarigheden ofte er kortere end den, som findes i de kliniske studier. Derfor er der i tabel 3 vist et beregningseksempel, hvor behandlingsvarigheden er reduceret til hhv. 24 og 36 uger. Det ses, at varigheden og kriterierne for at fortsætte behandlingen har væsentlig betydning for omkostningerne og omkostningerne pr. vundet leveår. Reduceres behandlingsvarigheden til hhv. 24 og 36 uger og såfremt de sidste behandlingscykler kun tilbydes de patienter, som udviser CR, så reduceres sundhedsvæsenets omkostninger til 83 mill. kr. pr. år og omkostningen pr. leveår falder til ca. 242.000 kr.

Omvendt viser beregninger, som ikke er præsenteret i tabel 3, at såfremt alle patienter behandles så længe der ikke er progression – hvilket er kriteriet i studiet (3) – så øges de totale inkrementale omkostninger til 239 mill. kr. pr. år, omkostningerne pr. patient øges til 283.699 kr. og omkostninger pr. vundet leveår øges til 693.535 kr.

Af tabel 4 ses det, at antallet af patienter, der får Avastin behandling, er af væsentlig betydning for øgningen af sundhedsvæsenets omkostninger. Hvis fx det vurderede antal patienter næsten halveres til 450 pr. år, så reduceres ekstra omkostningerne fra ca. 176 mill. kr. pr. år til godt 94 mill. kr. pr. år.

Tabel 4. Følsomhedsanalyse II: Totale inkrementale omkostninger, inkrementale omkostninger pr. patient samt inkrementale omkostninger pr. vundet leveår ved indførelse af Avastin behandling.

|                       |                                       | Totale<br>inkrementale<br>omkostninger<br>pr. år, DK (kr.) | Gns.<br>inkrementale<br>omkostninger<br>pr. patient,<br>som tilbydes<br>behandling<br>(kr.) | Gns.<br>levetidsgevinst<br>pr. patient | Omkostning<br>pr. vundet<br>leveår (cost-<br>effectiveness<br>ratio) (kr./år) |
|-----------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| IFL & Avastin vs. IFL | Baseline (jf. tabel 2)                | 176.574.649                                                | 209.833                                                                                     | 0,41 år                                | 512.962                                                                       |
|                       | Færre patienter (n=600) <sup>a</sup>  | 125.899.933                                                | 209.833                                                                                     | 0,41 år                                | 512.962                                                                       |
|                       | Færre patienter (n= 450) <sup>b</sup> | 94.425.006                                                 | 209.833                                                                                     | 0,41 år                                | 512.962                                                                       |

<sup>a</sup> Initialt er det forudsat at knap 850 patienter har en performance status som gør dem egnet til Avastin-behandling. Her er det forudsat, at kun 600 patienter har en performance status, som gør dem egnet til Avastin-behandling.

<sup>b</sup> Her er det forudsat, at kun 450 patienter har en performance status, som gør dem egnet til Avastin-behandling.

Såfremt at levetidsgevinsten reduceres ændres resultaterne også. Dette fremgår af tabel 5. Som det fremgår af bemærkningerne til tabellen, er det forudsat, at behandlingsvarigheden – og dermed omkostningerne – reduceres med samme forhold som effekten/levetidsgevinsten i forhold til baseline. Er gevinsten ved Avastin behandling en levetidsgevinst på kun 0,25 år svarende til 3 måneder, betyder det en øget omkostning pr. vundet leveår, men også en reduktion i de totale inkrementale omkostninger og omkostningerne pr. patient, da behandlingsvarigheden reduceres.

Tabel 5. Følsomhedsanalyse III: Totale inkrementale omkostninger, inkrementale omkostninger pr. patient samt inkrementale omkostninger pr. vundet leveår ved indførelse af Avastin behandling.

|                       |                                        | Totale<br>inkrementale<br>omkostninger<br>pr. år, DK (kr.) | Gns.<br>inkrementale<br>omkostninger<br>pr. patient,<br>som tilbydes<br>behandling<br>(kr.) | Gns.<br>levetidsgevinst<br>pr. patient | Omkostning<br>pr. vundet<br>leveår (cost-<br>effectiveness<br>ratio) (kr./år) |
|-----------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| IFL & Avastin vs. IFL | Baseline (jf. tabel 2)                 | 176.574.649                                                | 209.833                                                                                     | 0,41 år                                | 512.962                                                                       |
|                       | Reduceret levetidsgevinst <sup>a</sup> | 171.310.311                                                | 203.577                                                                                     | 0,39 år                                | 516.475                                                                       |
|                       | Reduceret levetidsgevinst <sup>b</sup> | 117.006.115                                                | 139.045                                                                                     | 0,25 år                                | 549.770                                                                       |

<sup>a</sup> En reduktion i levetidsgevinsten til 0,39 år svarer til 4,7 måneder, hvilket er den mediane levetidsgevinst som er rapportet i (3). Det er forudsat, at behandlingsvarigheden – og dermed omkostningerne – reduceres med samme forhold som effekten/levetidsgevinsten i forhold til baseline.

<sup>b</sup> en reduktion i levetidsgevinsten til 0,25 år svarer til 3,0 måneder, hvilket er den gevinst der estimeres såfremt data censureres efter 24 måneder, jf. afsnit 3.2. Det er forudsat, at behandlingsvarigheden – og dermed omkostningerne – reduceres med samme forhold som effekten/levetidsgevinsten i forhold til baseline.

Som nævnt, er det antaget at en ”gennemsnitspatient” vejer 70 kg. (der gives 5 mg Avastin pr. kg. kropsvægt). Forudsættes det i stedet, at en patient gennemsnitlig vejer 80 kg. betyder det, at omkostningen pr. vundet leveår øges til 568.000 kr.

## 4.2. Organisation

Det vurderes, at Avastin behandling kan foregå på alle onkologiske afdelinger i Danmark – dvs. decentralt. Behandlingen vil kræve øgede personaleressourcer, bl.a. fordi behandlingsvarigheden øges i forhold til nuværende 1. linje behandling.

## 5. Diskussion

Analyserne i dette notat præsenterer - med visse variationer - resultater for omkostninger og effekt for det behandlingsregime, som er præsenteret i fase III studiet, appliceret på danske forhold. Analyser baseret på kun et studie, udgør selvfølgelig i sig selv en begrænsning. Fx er det en væsentlig præmis, at den levetidsgevinst, der er påvist i studiet, kan overføres til en dansk patient population. Dette er imidlertid usikkert; eksempelvis var gennemsnitsalderen for patienterne i studiet ca. 60 år (3), mens halvdelen af patienterne i Danmark med cancer coli og cancer recti er mere end 70 år på diagnosetidspunktet.

Såfremt gevinsten i levetid afviger fra fase III studiet, er de resultater, som er præsenteret i tabel 5 særlig relevante.

I analyserne her er kun medtaget bivirkninger, hvor studiet viste en signifikant forskel mellem IFL-gruppen og IFL & Avastin-gruppen – dvs. hypertension.. Det skal imidlertid bemærkes, at incidensen af alvorligere bivirkninger, som gastrointestinale perforationer og blødninger, er større i IFL & Avastin-gruppen, men forskellen mellem de to grupper er ikke signifikant.

Såfremt der vil være tale om væsentlige besparelser på 2. og 3. linje behandling ved indførelse af Avastin i 1. linje behandling (jf. omtalen side 7 nederst - 8) er de estimerede omkostninger overvurderet. Dvs. at de totale inkrementale omkostninger, de gennemsnitlige inkrementale omkostninger pr. patient og omkostningerne pr. vundet leveår er overvurderet.

## Referencer

- (1) Jakobsen AK, Kronborg O. [Colonic cancer]. Ugeskr Laeger 2002 Jun 3;164(23):3043-6.
- (2) Kronborg O, Jakobsen AK. [Rectal cancer]. Ugeskr Laeger 2002 Jun 3;164(23):3046-8.
- (3) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004 Jun 3;350(23):2335-42.
- (4) [www.lmk.dk](http://www.lmk.dk). 2003.  
Ref Type: Generic
- (5) European Medicines Agency. Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler Europæisk Offentlig Vurderingsrapport (EPAR). Avastin. Sammendrag. EMEA; 2005. Report No.: EMEA/H/C/582.
- (6) Sundhedsstyrelsen. Takstsystem 2005 - Vejledning. Sundhedsstyrelsen; 2004.

## Appendiks

For resultaterne, som er præsenteret i afsnit 4, er der anvendt de medicinpriser, som er opgivet i Lægemiddelkataloget online (4) – dvs. apotekernes udsalgspriser (ESP/AUP). Det er fremført, at apotekernes indkøbspriser (AIP) er et mere præcist omkostningsestimat, når der er tale om medicin, som gives under hospitalsindlæggelse. Derfor præsenteres i dette appendiks resultater, hvor der anvendes AIP-priser for de præparater, der gives under hospitalsindlæggelse. AIP-priserne er omregnet vha. udsalgspriserne ud fra de beregningsformler, der er angivet på Lægemiddelsstyrelsens hjemmeside ([www.laegemiddelstyrelsen.dk](http://www.laegemiddelstyrelsen.dk)).

Anvendes AIP fås følgende priser for de præparater, der er indeholdt i analyserne:

Avastin: 16 ml à 25 mg/ml 9.800,00 kr.

Irinotecan: 2 ml à 20 mg /ml 455,00 kr.

5-FU (Flurablastin, Pfizer): 20 ml à 50 mg/ml 445,00 kr.

Leucovorin: 30 ml à 10 mg/ml 553,65 kr.

Dette giver følgende omkostninger for en IFL & Avastin behandlingscyklus (6 uger):

|                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| Avastin                  | 25.725 kr.               |
| Irinotecan               | 8.846 kr.                |
| 5-FU (Fluorouracil)      | 1.558 kr.                |
| Leucovorin               | 258 kr.                  |
| <u>5 ambulante besøg</u> | <u>10.535 kr.</u>        |
| <b>Total</b>             | <b><u>46.922 kr.</u></b> |

I det følgende præsenteres tabel 2B-5B svarende til tabel 2-5 i afsnit 4 og 4.1, men hér med anvendelse af AIP-priser.

Tabel 2B. Totale inkrementale omkostninger, inkrementale omkostninger pr. patient samt inkrementale omkostninger pr. vundet leveår ved indførelse af Avastin behandling.

|                                    | Totale<br>inkrementale<br>omkostninger<br>pr. år, DK (kr.) | Gns.<br>inkrementale<br>omkostninger<br>pr. patient, som<br>tilbydes<br>behandling<br>(kr.) | Gns.<br>levetidsgevinst<br>pr. patient<br>0,41 år | Omkostning pr.<br>vundet leveår<br>(cost-<br>effectiveness<br>ratio) (kr./år) |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| IFL & Avastin sammenlignet med IFL | 134.100.128                                                | 159.358                                                                                     | 0,41 år                                           | 389.571                                                                       |

Der er anvendt AIP-priser for medicin givet under indlæggelse.

Tabel 3B. Følsomhedsanalyse I: Totale inkrementale omkostninger, inkrementale omkostninger pr. patient samt inkrementale omkostninger pr. vundet leveår ved indførelse af Avastin behandling.

|                       |                                         | Totale<br>inkrementale<br>omkostninger<br>pr. år, DK (kr.) | Gns.<br>inkrementale<br>omkostninger<br>pr. patient,<br>som tilbydes<br>behandling<br>(kr.) | Gns.<br>levetidsgavnst<br>pr. patient | Omkostning<br>pr. vundet<br>leveår (cost-<br>effectiveness<br>ratio) (kr./år) |
|-----------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|                       | Baseline (jf. tabel 2B)                 | 134.100.128                                                | 159.358                                                                                     | 0,41 år                               | 389.571                                                                       |
| IFL & Avastin vs. IFL | Kortere behandlingstid <sup>a</sup>     | 106.646.529                                                | 126.734                                                                                     | 0,41 år                               | 309.816                                                                       |
|                       | Kortere beh.-tid og kun CR <sup>b</sup> | 62.290.420                                                 | 74.023                                                                                      | 0,41 år                               | 180.958                                                                       |

Der er anvendt AIP-priser for medicin givet under indlæggelse.

<sup>a</sup> Kortere behandlingstid implicerer, at patienter i IFL-gruppen maksimalt behandles i 24 uger (4 behandlingscykler), svarende til 5,5 måneder, mens patienter i IFL & Avastin-gruppen behandles maksimalt behandles i 36 uger (6 behandlingscykler), svarende til 8,3 måneder.

<sup>b</sup> Kortere beh.-tid og kun CR implicerer igen, at patienter i IFL-gruppen maksimalt behandles i 24 uger, og efter 18 uger er det kun hos patienter, som viser CR, at behandlingen fortsættes. På samme vis implicerer det at patienter i IFL & Avastin-gruppen behandles maksimalt behandles i 36 uger, og efter 18 uger er det kun hos patienter, som viser CR, at behandlingen fortsættes.

Beregninger, som ikke er præsenteret i tabel 3, viser at såfremt alle patienter behandles så længe der ikke er progression – hvilket er kriteriet i studiet (3) – så øges de totale inkrementale omkostninger til 181 mill. kr. pr. år, omkostningerne pr. patient øges til 215.644 kr. og omkostninger pr. vundet leveår øges til 527.168 kr.

Tabel 4B. Følsomhedsanalyse II: Totale inkrementale omkostninger, inkrementale omkostninger pr. patient samt inkrementale omkostninger pr. vundet leveår ved indførelse af Avastin behandling.

|                       |                                       | Totale<br>inkrementale<br>omkostninger<br>pr. år, DK (kr.) | Gns.<br>inkrementale<br>omkostninger<br>pr. patient,<br>som tilbydes<br>behandling<br>(kr.) | Gns.<br>levetidsgavnst<br>pr. patient | Omkostning<br>pr. vundet<br>leveår (cost-<br>effectiveness<br>ratio) (kr./år) |
|-----------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|                       | Baseline (jf. tabel 2B)               | 134.100.128                                                | 159.358                                                                                     | 0,41 år                               | 389.571                                                                       |
| IFL & Avastin vs. IFL | Færre patienter (n=600) <sup>a</sup>  | 95.615.068                                                 | 159.358                                                                                     | 0,41 år                               | 389.571                                                                       |
|                       | Færre patienter (n= 450) <sup>b</sup> | 71.711.303                                                 | 159.358                                                                                     | 0,41 år                               | 389.571                                                                       |

Der er anvendt AIP-priser for medicin givet under indlæggelse.

<sup>a</sup> Initialt er det forudsat at knap 850 patienter har en performance status som gør dem egnet til Avastin-behandling. Her er det forudsat, at kun 600 patienter har en performance status, som gør dem egnet til Avastin-behandling.

<sup>b</sup> Her er det forudsat, at kun 450 patienter har en performance status, som gør dem egnet til Avastin-behandling.

Tabel 5B. Følsomhedsanalyse III: Totale inkrementale omkostninger, inkrementale omkostninger pr. patient samt inkrementale omkostninger pr. vundet leveår ved indførelse af Avastin behandling.

|                       |                                        | Totale<br>inkrementale<br>omkostninger<br>pr. år, DK (kr.) | Gns.<br>inkrementale<br>omkostninger<br>pr. patient,<br>som tilbydes<br>behandling<br>(kr.) | Gns.<br>levetidsgevinst<br>pr. patient | Omkostning<br>pr. vundet<br>leveår (cost-<br>effectiveness<br>ratio) (kr./år) |
|-----------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|                       | Baseline (jf. tabel 2B)                | 134.100.128                                                | 159.358                                                                                     | 0,41 år                                | 389.571                                                                       |
| IFL & Avastin vs. IFL | Reduceret levetidsgevinst <sup>a</sup> | 129.937.520                                                | 154.412                                                                                     | 0,39 år                                | 391.742                                                                       |
|                       | Reduceret levetidsgevinst <sup>b</sup> | 90.463.167                                                 | 107.502                                                                                     | 0,25 år                                | 425.054                                                                       |

Der er anvendt AIP-priser for medicin givet under indlæggelse.

<sup>a</sup> En reduktion i levetidsgevinsten til 0,39 år svarer til 4,7 måneder, hvilket er den mediane levetidsgevinst som er rapportet i (3). Det er forudsat, at behandlingsvarigheden – og dermed omkostningerne – reduceres med samme forhold som effekten/levetidsgevinsten i forhold til baseline.

<sup>b</sup> en reduktion i levetidsgevinsten til 0,25 år svarer til 3,0 måneder, hvilket er den gevinst der estimeres såfremt data censureres efter 24 måneder, jf. afsnit 3.2. Det er forudsat, at behandlingsvarigheden – og dermed omkostningerne – reduceres med samme forhold som effekten/levetidsgevinsten i forhold til baseline.

Som nævnt, er det antaget at en ”gennemsnitspatient” vejer 70 kg. (der gives 5 mg Avastin pr. kg. kropsvægt). Forudsættes det i stedet, at en patient gennemsnitlig vejer 80 kg. betyder det, at omkostningen pr. vundet leveår øges til 430.000 kr.