

NY MEDICINSK BEHANDLING MED
BEVACIZUMAB (AVASTIN) OG
PEMETREXED (ALIMTA) TIL
PATIENTER MED IKKE-SMÅCELLET
LUNGEKRÆFT

- en MTV-baseret vurdering

2009

Ny medicinsk behandling med Bevacizumab (Avastin) og Pemetrexed (Alimta) til patienter med ikke-småcellet lungekræft - en MTV-baseret vurdering

© Sundhedsstyrelsen, Monitorering og Medicinsk Teknologivurdering

URL: <http://www.sst.dk/mtv>

Emneord: MTV, medicinsk teknologivurdering, kræft, lungekræft, kræftlægemidler, cancer, Avastin, Alimta

Sprog: Dansk

Format: pdf

Version: 2,0. I version 2,0 er der indsat en rettelse på side 27, 6. afsnit, 10. linje. Ordet gemcitabin er erstattet med pemetrexed

Udgivet af: Sundhedsstyrelsen, august 2009

Kategori: Rådgivning

Design: Sundhedsstyrelsen

Elektronisk ISBN: 978-87-7676-971-0

Elektronisk ISSN: 1901-1776

Denne rapport citeres således:

Sundhedsstyrelsen, Monitorering og Medicinsk Teknologivurdering

Ny medicinsk behandling med Bevacizumab (Avastin) og Pemetrexed (Alimta) til patienter med ikke-småcellet lungekræft - en MTV-baseret vurdering

København: Sundhedsstyrelsen, Monitorering og Medicinsk Teknologivurdering, 2009

Medicinsk teknologivurdering af kræftlægemidler 2009; 5(1)

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til:

Sundhedsstyrelsen

Monitorering og Medicinsk Teknologivurdering

Islands Brygge 67

2300 København S

Tlf. 72 22 74 00

E-mail: emm@sst.dk

Hjemmeside: www.sst.dk/mtv

Rapporten kan downloades fra www.sst.dk under udgivelser

Indhold

1	Introduktion	5
1.1	Baggrund	5
1.2	Afgrænsning	5
1.3	Projektgruppe	6
2	Sygdommen	7
3	Patientgrundlaget	8
4	Lægemidlerne	9
4.1	Registrerede lægemidler til behandling af lungekræft	9
4.2	Lægemidlerne Bevacizumabs og Pemetrexeds egenskaber	9
5	Evidens for lægemidlerne Bevacizumab og Pemetrexed	10
6	Bivirkninger	13
6.1	Bevacizumab	13
6.2	Pemetrexed	13
7	Patientperspektiver	15
8	Organisation	16
9	Økonomi	17
9.1	Bevacizumab: Omkostninger og behandlingsvarighed	17
9.1.1	Omkostningseffektivitet og "kasseøkonomi"	20
9.1.2	Følsomhedsanalyser	21
9.2	Pemetrexed: Omkostninger og behandlingsvarighed	23
9.2.1	Omkostningseffektivitet og "kasseøkonomi"	24
9.2.2	Følsomhedsanalyser	25

9.3	Samlet økonomisk vurdering	25
10	Diskussion og konklusion	27
11	Bilag	29
12	Referenceliste	32

1 Introduktion

1.1 Baggrund

Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLCG) og Dansk Onkologisk Lunge Cancer Gruppe (DOLG) har indsendt anmodning til Sundhedsstyrelsen vedrørende national ibrugtagning af bevacizumab (Avastin) som 1. linje behandling til patienter med ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). Efter vurdering i Nationalt Udvalg til Vurdering af Kræftlægemidler (UVKL) af den mini-Medicinske Teknologivurdering (MTV) og efterfølgende rådgivning fra Kræftstyregruppen blev mini-MTV'en udvidet til også at dække anvendelse af et alternativt lægemiddel, pemetrexed (Alimta). På baggrund af diskussion af forholdet mellem effekt og sikkerhed vedrørende de konkrete lægemidler vurderede UVKL, at lægemidlerne på baggrund af mini-MTV'en ikke umiddelbart kunne anbefales at blive taget i brug nationalt som 1. linje behandling af patienter med ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). UVKL anbefalede, at Sundhedsstyrelsen udarbejdede en MTV-baseret vurdering omhandlende mulighederne for 1. linje behandling til patienter med ikke-småcellet lungekræft med henblik på fornyet vurdering af national ibrugtagning. Sundhedsstyrelsen søgte herefter Kræftstyregruppens rådgivning, og Kræftstyregruppen bakkede op om UVKLs vurdering.

I denne MTV inddrages evidens om lægemidlerne:

- o Bevacizumab i kombination med carboplatin og paclitaxel
- o bevacizumab i kombination med cisplatin/gemcitabin
- o pemetrexed kombineret med cisplatin set i forhold til cisplatin og gemcitabin
- o pemetrexed kombineret med carboplatin set i forhold til carboplatin og gemcitabin (udelukkende benyttet til at vurdere forskelle i de to regimers Health Related Quality of Life (HRQoL), der er studiets primære effektmål).

Materialet, der ligger til grund for MTV'en er sparsomt og gør det svært at drage klare konklusioner.

1.2 Afgrænsning

Behandlingen i Danmark følger de internationale retningslinjer udarbejdet af *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (2). Der anvendes et platin, der kombineres med et eller to andre lægemidler. Patienter, der er radikalt opereret for lungekræft i stadie II eller højere, tilbydes adjuverende kemoterapi. Patienter med lokal fremskreden lungekræft, der ikke kan opereres, men som har afgrænset sygdom, kan ofte behandles med kombineret stråle- og kemoterapi med palliativt sigte. Patienter med mere fremskreden lungekræft kan forsøges behandlet med pallierende kemoterapi eller pallierende stråleterapi.

DOLG har oplyst, at det mest udbredte regime i Danmark til behandling af NSCLC er en to-stofskombination med carboplatin og vinorelbine. Der forefindes ikke litteratur om dette danske behandlingsregime ej heller vedrørende effekterne og bivirkningerne af tillæg af bevacizumab til den nævnte kombination eller

substitution med pemetrexed. Effekterne og sikkerheden af sådanne regimer er derfor ikke behandlet i denne MTV.

Ingen af de regimer, der er anvendt i de benyttede studier, anvendes ifølge DOLG i Danmark. Der er ikke fundet evidens for, hvilken effekt og hvilke bivirkninger bevacizumab eller pemetrexed kan forventes at få ved tillæg til, som substitut for, eller som efterfølgende monoterapi i de af DOLG beskrevne danske anvendte regimer og valg af lægemidler.

Baggrundslitteraturen for vurderingen af lægemidlerne baserer sig hovedsageligt på den internationale evidens, der ligger til grund for markedsføringstilladelserne. Behandlingsregimerne og studiepopulationerne er ikke ens i de nævnte studier, hvorfor man ikke kan foretage en direkte sammenligning. Der foreligger endvidere ikke studier, der direkte sammenligner bevacizumab og pemetrexed. Nærværende MTV er dermed en indirekte sammenligning.

Litteratur, der ikke muliggør en reel vurdering af effekt og sikkerhed af de to lægemidler, er ekskluderet. Fase I- og fase-II-studier, der ikke inkluderer sammenligningsgrundlag og *abstracts*, der ikke efterlader mulighed for at vurdere holdbarheden af de rapporterede effekter, er derfor ikke medtaget.

Inklusion af litteratur stoppede den 12/5 2009. Der er søgt i databaserne Medline og Embase.

1.3 Projektgruppe

Projektgruppen bestod af:

- o MTV-konsulent Birgitte Bonnevie, Sundhedsstyrelsen (indtil 31. marts 2009)
- o Akademisk medarbejder Mirja Elisabeth Kløjgaard, Sundhedsstyrelsen (fra 1. april 2009)
- o Overlæge Stig Ejdrup Andersen, Sundhedsstyrelsen
- o Sundhedsøkonom, programleder Jens Olsen, Center for Anvendt Sundhedstjenesteforskning og Teknologivurdering, Syddansk Universitet
- o Overlæge Jens Ersbøll, Lægemiddelstyrelsen
- o Afdelingslæge Jeanett Borregaard, Lægemiddelstyrelsen.

DOLG-repræsentanter, overlæge Anders Mellempgaard fra Herlev Hospital og overlæge Jens Benn Sørensen fra Rigshospitalet, har ydet rådgivning om eksisterende danske behandlingsregimer og estimering af antallet af danske patienter, der vil kunne få tilbud om behandlingen med tillægget af enten bevacizumab eller pemetrexed ud fra indikationsbetingelserne. DOLG har derudover kommenteret MTV'en undervejs.

2 Sygdommen

I Danmark diagnosticeres årligt (2007) ca. 3.800 patienter med lungekræft. NSCLC udgør ca. 85 % af de diagnosticerede tilfælde. NSCLC opdeles i forskellige histologiske undertyper; adenokarcinomer (ca. 69 %), planocellulær karcinom (ca. 25 %) og storcellet karcinom (ca. 6 %).

De forskellige histologiske undertyper af NSCLC diagnosticeres, stadielinddeles og behandles ens i praksis. Ca. 70 % af patienter har på diagnosetidspunktet stadiet III eller IV (1). Fem år efter diagnosticering er omkring 10 % af patienterne i live. Ubehandlet er den gennemsnitlige levetid tre til fem måneder. Formålet med behandling er at opnå en progressionsfri periode, samt en øget overlevelse.

Følgende stoffer har vist sig at have effekt ved fremskreden NSCLC: Platiner (cisplatin, carboplatin), taxaner (paclitaxel, docetaxel), camptotheciner (irinotecan, topotecan), vinorelbine, gemcitabin og pemetrexed.

Behandling med enkeltstofskemoterapi er generelt begrænset til ældre patienter eller patienter med en dårlig almentilstand.

Hos yngre patienter med god almentilstand har flere studier vist, at to-stofs kombinationsregimer indeholdende platin er at foretrække som 1. linje behandling ved NSCLC grundet højere responsrater og en lille overlevelsesfordel på bekostning af øget toksicitet. Der foreligger ikke evidens for, hvilket cisplatinholdigt regime, man bør foretrække. Cisplatin kan erstattes af carboplatin, og dette gøres ofte grundet sidstnævntes mere fordelagtige bivirkningsprofil, men generelt synes cisplatin at give højere responsrater end carboplatin.

3 Patientgrundlaget

I forbindelse med DLG's og DOLG's anmodning om national ibrugtagning af bevacizumab er patientgrundlaget blevet beskrevet. Nedenstående krav skal alle være opfyldt, før en patient kan tilbydes behandling med et af de to vurderede stoffer.

Pemetrexed: Inklusionskriterium er NSCLC (3.250 patienter), stadierne III og IV, hvilket udgør ca. 65 % af tilfældene (ca. 2.100 patienter). Desuden skal patienterne have ikke-pladeepitel histologi, hvilket ca. 60 % har (ca. 1260 patienter), og performance status skal være 0-1 (ca. 55 %, ca. 700 patienter). Medtages en aldersgrænse på 70 år, reduceres patientantallet til ca. 510 patienter.

Bevacizumab: Udover de inklusionskriterier, der er nævnt under pemetrexed, er der yderligere restriktioner for bevacizumab. Patienterne må ikke have hjernemetastaser¹, blødningsepisoder og/eller blodpropper (ca. 25 %).

Et studie viste, at skønt patienter ≥ 70 år har samme overlevelseschancer som yngre, er risikoen for alvorlige bivirkninger af grad 3-5 (herunder behandlingsrelaterede dødsfald) signifikant større hos patienter ≥ 70 år (9). Derfor anbefales bevacizumab kun til patienter < 70 år. I alt vurderes det, at ca. 385 patienter årligt lever op til kravene for tilbud om denne behandling.

I tabel 1 er vist beregningerne af patientpopulationen, der kan tilbydes henholdsvis pemetrexed og bevacizumab.

Tabel 1 Beregning af den årlige danske patientpopulation

	Antal patienter	Kilde
Patienter med lungekræft	3.800	(1)
NSCLC (ca. 85 %)	3.250	(10,11)
Under 70 år (74 %)	2.400	(9,10)
Stadium IIIb og IV (ca. 65 %)	1.550	(1)
Ikke-pladeepitel histologi (ca. 60 %)	930	(10)
Performance status 0-1 (ca. 55 %)	510	(10)
Patienter uden hjernemetastaser, blødningsepisoder og/eller tidligere blodpropper (ca. 75 %)	385	(10)

¹ Kontraindikationen "hjernemetastaser" er i Danmark fjernet, efter beregningerne til nærværende MTV er foretaget. Flere patienter vil uden denne kontraindikation kunne få tilbud om behandling med bevacizumab som tillæg. Det vil betyde øgede omkostninger i forhold til dem, der er estimerede i denne MTV.

4 Lægemidlerne

4.1 Registrerede lægemidler til behandling af lungekræft

Bevacizumab er, i kombination med platinbaseret kemoterapi, indiceret til 1. linje behandling af patienter med ikke-operabel fremskreden, metastatisk eller recidiverende, ikke-småcellet lungekræft. Undtaget herfra er lungekræft med overvejende planocellulær histologi (3).

Pemetrexed er, i kombination med cisplatin, indiceret til 1. linje behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft, bortset fra kræft med overvejende planocellulær histologi (4).

Cisplatin er godkendt til behandling af avanceret ikke-småcellet lungekræft (5).

Carboplatin er godkendt til småcellet lungekræft (5). Anvendes også i den etablerede behandling til ikke småcellet lungekræft.

Paclitaxel er godkendt til behandling af ikke-småcellet lungekræft, i kombination med cisplatin, når operation og/eller strålebehandling ikke kan anvendes (5).

Gemcitabin er godkendt til behandling af ikke-småcellet lungekræft i kombination med anden kemoterapi (5).

Vinorelbine er godkendt til behandling af ikke-småcellet lungekræft (stadium III og IV) (5).

4.2 Lægemidlerne Bevacizumabs og Pemetrexeds egenskaber

Bevacizumab er et antistof (rekombinant humaniseret monoklonalt), der binder sig til en vækstfaktor, *vascular endothelial growth factor* (VEGF), som har betydning for dannelsen af nye blodkar (angiogenese). Bindingen medfører, at VEGF ikke kan påvirke receptorer på overfladen af blodkarrenes endothelceller, hvorved angiogenesen hæmmes. Angiogenese er en forudsætning for en tumors vækst, og hæmning af denne kan midlertidigt bremse tumorens vækst (3).

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 er progredieret. Første infusion bør gives over 90 minutter. Hvis den første infusion tolereres, kan den anden infusion gives over 60 minutter. Hvis denne tolereres, kan resterende infusioner gives over 30 minutter (3).

Pemetrexed er et celledræbende (cytotoksisk) lægemiddel tilhørende gruppen af antimetabolitter (et antifolat). I kroppen omdannes pemetrexed til en aktiv form, der hæmmer en række enzymer, som er afgørende for dannelsen af DNA, RNA og celledeling. I kræftceller sker omdannelsen af pemetrexed til den aktive form hurtigere end i normale celler. Derfor findes den aktive form af lægemidlet i højere koncentration og i længere tid i kræftceller end i normale celler. Det får derfor kræftcellerne til at dele sig langsommere, hvorimod det kun har ringe virkning på normale celler (4).

Lægemidlet gives hver tredje uge som en intravenøs infusion og dosis er normalt 500 mg/m². Infusionen varer 10 minutter. For at mindske bivirkningerne bør patienten under behandlingen have et kortikosteroid (et binyrebarkhormon), folinsyre og indsprøjtninger med vitamin B12 (4).

5 Evidens for lægemidlerne Bevacizumab og Pemetrexed

I tabel 2 er vist de studier, der er inkluderet i nærværende MTV.

Sandler et al. (ECOG E4599) er et ublindet, randomiseret studie, som sammenligner effekten af 1. linje behandling med bevacizumab i kombination med en standardbehandling (carboplatin og paclitaxel) med effekten af standardbehandlingen alene. Patienterne havde NSCLC med ikke-pladeepithel histologi (11).

Scagliotti et al. er et ublindet, randomiseret studie, som undersøger om 1. linje behandling med pemetrexed kombineret med cisplatin, er væsentlig mindre effektivt (non-inferior) end cisplatin og gemcitabin. Patienterne havde alle NSCLC.

Scagliotti et al. sub, er en subgruppeanalyse af patienter fra det fulde Scagliotti studie med ikke-pladeepithel histologi (13).

Reck et al. (AVAL) er et blindet, randomiseret studie, som sammenligner effekten af 1. linje behandling med bevacizumab i lav- og højdosis i kombination med en standardbehandling (cisplatin og gemcitabin) med effekten af standardbehandlingen og placebo. Patienterne havde NSCLC med ikke-pladeepithel histologi (14).

I studiet af Sandler et al. modtog interventionsgruppen mediant syv behandlingscykler og kontrolgruppen fem cykler. I studiet af Reck et al. modtog interventionsgruppen mediant seks behandlingscykler mod kontrolgruppens fem cykler. I begge studier gives bevacizumab efter endt kemoterapi som monoterapi hver tredje uge indtil progression eller uacceptabel toksicitet.

Da designet i de tre studier er forskelligt og inkluderer forskellige patientpopulationer, der kan bidrage til væsentlige effektforskelle, bør resultaterne ikke anvendes til at vurdere relative effektforskelle mellem bevacizumab og pemetrexed.

Tabel 2 Beskrivelse af den inkluderede litteratur

Præparat	Bevacizumab (Avastin)	Pemetrexed (Alimta)	Subgruppe af Scagliotti et al	Bevacizumab (Avastin)
Kilde	Sandler et al. (11) (ECOG E4599)	Scagliotti et al. (13)	Scagliotti et al. Sub (13)	Reck et al. (14) (AVAL)
Inklusion	Performance status 0-1. Tilfredsstillende hæmatologisk, lever- og nyrefunktion.	Tilfredsstillende knoglemarvs-reserve, gode organ-funktioner. Stråleterapi afsluttet mindst fire uger før, og patienten var kommet sig efter den akutte effekt.	Som Scagliotti et al.	Performance status 0-1. Tilfredsstillende hæmatologisk, lever- og nyrefunktion.
Eksklusion	Pladeepithel histologi, blodigt opspyt,	Perifer neuropati, hjernemetastaser	Som Scagliotti et al.	Mixed NSCLC og SCLC eller mixed adenocarcinom,

	hjernemetastaser, graviditet eller amning, blødningsforstyrrelser, AK-behandling, regelmæssig brug af aspirin, NSAID, stråleterapi inden for 21 dage, større operation inden for 28 dage, hjertesygdom og medicinsk ukontrolleret forhøjet blodtryk.	i udvikling, ukontrolleret væskeretention, indtag af aspirin eller NSAID. Uvillig til at indtage folinsyre, vitamin B12 eller kortikosteroider.		blødninger, hjernemetastaser, blødningsforstyrrelser, AK-behandling, regelmæssig brug af aspirin, NSAID, hjertesygdom, medicinsk ukontrolleret forhøjet blodtryk, ikke-helende sår, mavesår, knoglebrud, stråleterapi inden for 21 dage og større operation inden for 28 dage.
Population	Recidiverende eller avanceret NSCLC (stadie IIIB eller IV).	Recidiverende eller avanceret NSCLC (stadie IIIB eller IV).	Patienter fra Scagliotti et al. med ikke-plade-epithel histologi.	Recidiverende eller avanceret NSCLC (stadie IIIB eller IV).
Antal patienter	Kontrol: 444 Intervention: 434 n= 878	Kontrol: 863 Intervention: 862 n=1725	Adenocarcinom: 847 Storcellet carcinom: 153 n=1000	Kontrol: 347 Intervention: lav dosis (LD): 345 høj dosis (HD): 351 n= 1043
Kontrol (K)	Paclitaxel (200 mg/m ²)/carboplatin (Tilstræbt AUC 6,0 mg/ml*min).	Gemcitabin (1250 mg/m ²)/cisplatin (75 mg/m ²) hver tredje uge.	Som Scagliotti et al.	Cisplatin (80 mg/m ²) og gemcitabin (1250 mg/m ²).
Intervention (I)	Paclitaxel /carboplatin /bevacizumab(15mg /kg).	Pemetrexed (500 mg/m ²) /cisplatin (75 mg/m ²) hver tredje uge.	Som Scagliotti et al.	Cisplatin/gemcitabin/ bevacizumab (15mg/kg) el. bevacizumab (7,5 mg/kg).
Regime	Kemoterapi dag et samt hver tredje uge i seks cykler. Bevacizumab hver 3. uge til progression eller uacceptabel toksicitet.	Kemoterapi dag et samt hver tredje uge i seks cykler.	Som Scagliotti et al.	Kemoterapi dag et (C) og dag otte (C+G) samt hver tredje uge i fem (HD) og seks (LD) cykler. Bevacizumab hver tredje uge til progression eller uacceptabel toksicitet.
Median progressionsfri overlevelse (I vs. K)	6,2 vs. 4,5 mdr. HR 0,66 (0,57-0,77) p<0,001 (se bilag 1).	4,8 vs. 5,1 mdr. HR 1,04 (0,95-1,15). NS.	5,3 vs. 4,7 mdr. HR 0,9 (0,79-1,02), NS (se bilag 2).	LD 6,7 vs. 6,1 mdr. HR 0,75 (0,62-0,91) p = 0,003 HD 6,5 vs. 6,1

				mdr. HR 0,82 (0,68-0,98) p = 0,03 (se bilag 3)
Median totaloverlevelse (I vs. K)	12,3 vs. 10,3 mdr. HR [#] 0,79 (0,67-0,92) p=0,003 (se bilag 1)	10,3 vs. 10,3 mdr. HR 0,93 (0,83-1,04) (<i>non-inferiority</i>)	11,8 vs. 10,4 mdr. HR 0,81 (0,7-0,94) p = 0,005	²
Etårs overlevelse (I vs K)	51 vs. 44 %	44 vs. 42 %	50* vs. 41* %	Ikke beregnet
Toårs overlevelse (I vs. K)	23 vs. 15 %	19 vs. 14 %	28* vs. 17* %	Ikke beregnet

Hazard Ratio, *Aflæst på kurve

Tabel 2 viser, at der er fundet signifikant forlænget progressionfri overlevelse ved behandling med bevacizumab. Således viser Sandler et al. en øget progressionsfri periode på 1,7 mdr. (51 dage) og Reck et al. en øget progressionsfri periode i højdosisgruppen på 0,4 mdr. (12 dage) og 0,6 mdr. (18 dage) i lavdosisgruppen.

For pemetrexed finder Scagliotti et al. ikke en signifikant øget progressionsfri overlevelse.

I studiet af Reck et al. (AVAL) påpeges det i diskussionen, at patienterne var yngre, og 8 % havde tørstadiet IIIb i forhold til patienter inkluderet i tidligere randomiserede studier. Dette kan medvirke til den højere progressionsfri overlevelse i kontrolgruppen, hvor kontrolgruppens progressionsfri overlevelse i Sandler et al. var på 4,5 mdr. (11, 14).

Ved at tillægge bevacizumab til carboplatin og paclitaxel giver det en signifikant øget overlevelse på to måneder. Pemetrexed har i en subgruppe af patienter vist signifikant øget overlevelse på 1,4 mdr. (ca. 42 dage).

Da den totale overlevelse påvirkes af 2.-, 3.- og 4. linje behandlinger, der gives efterfølgende, kan den totale overlevelse ikke alene relateres udelukkende til den givne interventionsbehandling.

² Udgivet som abstract (20).

6 Bivirkninger

6.1 Bevacizumab

De to alvorligste bivirkninger er perforationer af tarmvæggen, som kan forårsage bughindebetændelse og abscesser, samt en øget risiko for blødning i tarmen, lungerne og hjernen. Disse bivirkninger kan have et dødeligt forløb.

Risikoen for blødning kan reduceres betydeligt ved at udelukke patienter med pladeepitel histologi fra behandling med bevacizumab. For patienter med NSCLC blev der fundet en risiko på 0,9 % for blødninger fra tarmen.

Mere almindelige bivirkninger omfatter forhøjet blodtryk, som kan være alvorlig og behandlingskrævende hos 7-10 %. Venøs thromboembolisme (VTE): I en metaanalyse har Nalluri et al. (12) undersøgt risikoen for VTE ved behandling med bevacizumab, da det er en af hovedårsagerne til sygdom og død hos patienter med kræft (12). Der indgik i alt 15 studier med 7956 patienter med sygdommene tyk- og endetarmskræft, NSCLC, brystkræft og nyrecellekræft. For samtlige patienter fandtes en hyppighed for alle grader af VTE på 11,9 % (6,8-19,9 %) og en relativ risiko (RR) på 1,29 (95 % CI 1,03-1,63). For NSCLC (alle grader VTE, et studie) fandtes en hyppighed på 14,9 % (8,2-25,5 %) og en RR på 1,59 (95 % CI 0,47-5,37). For høj grad (3-5) af VTE for NSCLC (fire studier) fandtes en hyppighed på 6,5 % (5,3-8,1 %) med en RR på 1,24 (95 % CI 0,85-1,81).

Arterielle tromboembolier er sjældnere end VTE, men risikoen er forøget sammenlignet med forekomsten hos patienter, der behandles med kemoterapi alene.

Proteinuri, kan i sjældne tilfælde udvikle sig til nefrotisk syndrom.

Neutropeni (lavt antal hvide blodlegemer) skyldes overvejende den cytotoksiske kemoterapi, men kan forværres ved samtidig behandling med bevacizumab.

6.2 Pemetrexed

De hyppigste bivirkninger er påvirkning af knoglemarven, lavt antal hvide blodlegemer og øget risiko for infektioner, lavt antal blodplader og øget risiko for blødning samt blodmangel. Desuden ses diarré, kvalme, opkastning og mundbetændelse.

Nyrepåvirkning ses ikke, når pemetrexed gives som monoterapi, men pemetrexed synes at potensere den nyrepåvirkning, der er almindelig efter behandling med cisplatin.

Tabel 3 Bivirkninger af grad 3 og 4, som de er rapporteret i studierne (11,13,14)

Studie	Sandler et al. (11)					Scagliotti et al. (13)					Reck et al. (14)					
	Pac/car		Pac/car/bev			Cis/pem*		Cis/gem*			Cis/gem/ placebo		Cis/gem/be v (LD)		Cis/gem/ bev (HD)	
Bivirk- ninger	N = 440		N = 427			N = 839		N = 830			N = 327		N = 330		N = 329	
	An- tal pt.	%	An- tal pt.	%	P- værdi	An- tal pt.	%	An- tal pt.	%	P-værdi	An- tal pt.	%	An- tal pt.	%	An- tal pt.	%
Neutropeni	74	16,8	109	25,5	0,002	127	15,1	22 2	26, 7	<0,001	104	32	132	40	117	36
Blod- mangel	4	0,9	0		NS	47	5,6	82	9,9	0,001	44	13	34	10	34	10
Thrombo- cytopeni	1	0,2	7	1,6	0,04	34	4,1	10 5	12, 7	<0,001	76	23	89	27	77	23
Leukopeni						40	4,8	63	7,6	0,019						
Febril neutropeni	8	1,8	17	4,0	0,02	11	1,3	31	3,7	0,002	1	0, 3	2	0,6	2	0,6
Hypo- natriæmi	5	1,1	15	3,5	0,02											
Forhøjet blodtryk	3	0,7	30	7,0	<0,001						5	2	21	6	28	9
Protein i urin			13	3,1	<0,001						-	-	1	<1	4	1
Hovedpine	2	0,5	13,0	3,0	0,003											
Blødninger	3	0,7	19	4,4	<0,001						6	2	14	4	14	4
Udslæt	2	0,5	10	2,3	0,02											
Hårtab						100	11,9	17 8	21, 4	<0,001						
Kvalme						60	7,2	32	3,9	0,004						
Opkastning						51	6,1	51	6,1	1,000	12	4	24	7	31	9
Væske- mangel						30	3,6	17	2,0	0,075						
Træthed						56	6,7	41	4,9	0,143						
Tarmper- foration											2	<1	-	-	1	<1
Iskæmi el. infarkt											15	5	8	2	10	3
VTE											21	6	24	7	23	7
Total døde	34 4	77	305	70	NS	647	75,0	62 3	72, 3	0,387						
Behand- lingsrela- terede dødsfald	2	0,6	14	4,6	0,001	9	1,0	6	0,7	NS						

* Kun bivirkninger, der er rapporteret hos mindst 3 % af patienterne i mindst den ene gruppe.

Tabel 3 er en oversigt over bivirkninger af grad 3 og 4, som rapporteret i studierne. Bevacizumab påvirker hovedsageligt knoglemarvens funktion, natrium i blodet, blodtrykket og øger risikoen for behandlingsrelaterede dødsfald, primært i løbet af de første to behandlingscykler (11). Pemetrexed giver hovedsageligt hårtab, kvalme, væskemangel og træthed.

Alle regimer til behandling af NSCLC resulterer i bivirkninger i større eller mindre grad. Nogle bivirkninger er fatale. Bivirkningsprofilen for de to lægemidler bevacizumab og pemetrexed er forskellig og har forskellig effekt.

7 Patientperspektiver

Der er ikke tale om kurerende behandling ved brug af de vurderede lægemidler, men om en eventuel udskydelse af sygdommens udvikling. Hvis patienter med NSCLC tumorer uden planocellulær histologi behandles med bevacizumab oveni kemoterapi, går der henholdsvis 12-18 dage (Reck et al.) eller ca. 51 dage (Sandler et al.) længere, før halvdelen af patienterne får forværring af sygdommen, og ca. to måneder yderligere, før halvdelen af patienterne er døde (11,14). Til patienter med NSCLC vil et kemoterapiregime baseret på pemetrexed og cisplatin ikke være væsentligt mindre effektivt (non-inferior), end et regime baseret på gemcitabin og cisplatin (13). Den del af patienterne, der har ikke-pladeepithel histologi, vil muligvis have udsigt til, at der går ca. 42 dage længere, før halvdelen af patienterne er døde. De forskellige behandlingsregimer har imidlertid alle risici for enten lette eller endog fatale bivirkninger. En del af bivirkningerne vil være behandlingskrævende.

Under behandlingen vil patienten pga. i.v.-behandling skulle foretage ambulatoriebesøg og eventuelt imødesee mulige indlæggelser grundet behandlingskrævende bivirkninger. Behandling med bevacizumab kræver endvidere, at patienten er opmærksom på blødninger, der kræver akut lægetilsyn.

Et ublindt studie³ (21), der vurderer sundhedsrelateret livskvalitet (HRQoL)⁴ blandt patientgrupper randomiseret til at modtage pemetrexed og carboplatin eller gemcitabin og carboplatin konkluderer, at der ikke er signifikant forskel i HRQoL mellem de to grupper, men at regimet med carboplatin og pemetrexed har en mere veltolereret toksisk profil.

Der er ikke fundet studier om livskvalitet i forbindelse med afprøvning af bevacizumab.

³ Studiet inkluderede patienter, der har recidiverende eller avanceret NSCLC (stadium IIb eller IV) med performance status 0-2 og tilfredsstillende hæmatologisk lever- og nyrefunktion. Patienterne behandles med fire cykler af den randomiserede behandling hver tredje uge uden efterfølgende opfølgende monoterapi.

⁴ Målt ved hjælp af *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire C30*, inklusiv det lungecancerspecifikke modul LC13.

8 Organisation

Som alle andre kræftlægemidler skal bevacizumab og pemetrexed ordineres af en speciallæge i onkologi. Behandlingerne er imidlertid ikke væsentligt mere komplicerede end de eksisterende behandlinger af lungekræft, og det vurderes derfor ikke, at der vil være behov for særlig uddannelse. Bliver de omtalte behandlinger indført som standardbehandling, kan det sandsynligvis administreres på samtlige onkologiske afdelinger. Samlet set vurderes behovet for organisatoriske ændringer som meget begrænsede.

Behandlingen vil kræve ekstra personaleressourcer i forhold til den nuværende situation, da patienterne skal have behandling i flere cykler og på grund af den forventede, opnåede ekstra levetid.

Behandling med bevacizumab kræver et til to besøg pr. serie efterfulgt af efterbehandling på ca. fem serier.

Pemetrexed gives over fire serier med et ambulant besøg og uden efterbehandling. Da behandlingen består af i.v.-infusion, kræver det tilsyn af en sygeplejerske. Udførelsen af behandlingen ligger inden for en sygeplejerskes normale kompetenceområde, så det vil ikke kræve ekstra uddannelse. Inden for de ekstra ugers behandlingstid vil der ligge en CT-skanning.

Som følge af behandlingerne vil et antal patienter formentlig få behandlingskrævende bivirkninger (se tabel 3), der typisk medfører indlæggelse.

De øgede driftsomkostninger er indeholdt i nedenstående økonomiske analyser (via de anvendte priser og takster, jf. tabel 5a). Hvis der som følge af dette øgede kapacitetsbehov opstår behov for investeringer i fx lokaler, eller der opstår personalekapacitets-/rekrutteringsproblemer, er omkostningerne forbundet hermed ikke inkluderet i analyserne.

9 Økonomi

Økonomiafsnittet beskriver omkostningerne forbundet med eventuel ibrugtagning af lægemidlerne bevacizumab og pemetrexed i dansk regi. Det er en forudsætning for udregningerne at de fundne effekter i de anvendte studier, kan overføres direkte til dansk kontekst.

Afsnittet præsenterer enhedsomkostningerne for de anvendte lægemidler i de beskrevne regimer for dernæst at estimere omkostningerne pr. behandlingscyklus og de gennemsnitlige omkostninger pr. patient. Derudover præsenteres omkostninger pr. vundet leveår (omkostningens-effekt ratio) og totalomkostningerne pr. år i Danmark. Slutteligt præsenteres en følsomhedsanalyse, der viser resultaternes følsomhed over for ændringer i de anvendte forudsætninger.

9.1 Bevacizumab: Omkostninger og behandlingsvarighed

Til grund for beregningerne i nærværende analyse anvendes studiet af Sandler et al. (11). Det er en antagelse for udregningerne, at effektresultaterne kan overføres direkte til dansk kontekst.

I dette afsnit estimeres de ekstra omkostninger ved at tillægge bevacizumab til 1. linje behandlingen af patienter med NSCLC – dvs. forskellen i omkostninger mellem behandling med paclitaxel, carboplatin og bevacizumab sammenlignet med paclitaxel og carboplatin alene.

Tabel 4 Enhedsomkostninger

	Omkostningsestimat	Kilde
Bevacizumab (AIP-pris)	2.695 kr. for 100 mg (lille pakke)	(15)
Bevacizumab (AIP-pris)	9.935 kr. for 400 mg (stor pakke)	(15)
Paclitaxel "Hospira" (AIP-pris)	748 kr. for 100 mg	(15)
Paclitaxel "Hospira" (AIP-pris)	1.118 kr. for 150 mg	(15)
Carboplatin "Mayne" (AIP-pris)	450 kr. for 600 mg	(15)
Ambulant besøg, onkologisk afd.	2.005 kr.	(16)
CT-scanning	2.207 kr.	(16)
Blødning fra lunger (ICD10-kode: DR042-DR049)	13.099 kr. (DkDRG 0441)	(16)

2009 prisniveau. AIP= Apotekets indkøbspris.

I tabel 4 er de anvendte enhedsomkostningsestimater vist. For medicin er anvendt apotekets indkøbspris (AIP-pris), og for ambulante besøg, indlæggelse og CT-scanning, er anvendt DRG- og DAGS-takster.

I studiet af Sandler et al. sammenlignes 1. linje behandling med paclitaxel, carboplatin & bevacizumab mod paclitaxel & carboplatin alene, og hvor der efterfølgende gives en monoterapeutisk vedligeholdelsesbehandling med bevacizumab (11). Det giver følgende omkostninger pr. behandlingscyklus (tabel 5a)

Tabel 5a Omkostninger pr. behandlingscyklus (tre uger) med paclitaxel, carboplatin og bevacizumab

	Paclitaxel, carboplatin & bevacizumab	Paclitaxel & carboplatin	Bevacizumab (monoterapi)
Bevacizumab	13.304 kr.	-	13.304 kr.
Paclitaxel	2.614 kr.	2.614 kr.	-
Carboplatin	450 kr.	450 kr.	-
Amb. besøg (onk. afd.)	2.005 kr.	2.005 kr.	2.005 kr.
CT-scan hver 2. måned	736 kr.	736 kr.	736 kr.
Totale omkostninger	19.108 kr.	5.805 kr.	16.044 kr.

2009 prisniveau.

I Danmark er klinisk praksis, ifølge DOLG, imidlertid, at man ikke anvender paclitaxel & carboplatin, men derimod gemcitabin og carboplatin eller vinorelbine og carboplatin. Hvis man tillægger bevacizumab til enten gemcitabin og carboplatin eller vinorelbine og carboplatin, ændres omkostninger pr. behandlingscyklus som det ses i tabel 5b og 5c.

Tabel 5b Omkostninger pr. behandlingscyklus (tre uger) med gemcitabin, carboplatin og bevacizumab

	Gemcitabin, carboplatin & bevacizumab	Gemcitabin & carboplatin	Bevacizumab (monoterapi)
Bevacizumab	13.304 kr.	-	13.304 kr.
Gemcitabin	7.175 kr.	7.175 kr.	-
Carboplatin	450 kr.	450 kr.	-
Amb. besøg (onk. afd.)	6.015 kr.	6.015 kr.	2.005 kr.
CT-scan hver 2. måned	736 kr.	736 kr.	736 kr.
Totale omkostninger	27.680 kr.	14.376 kr.	16.044 kr.

2009 prisniveau.

Tabel 5c Omkostninger pr. behandlingscyklus (3 uger) med vinorelbine, carboplatin og bevacizumab

	Vinorelbine, carboplatin & bevacizumab	Vinorelbine & carboplatin	Bevacizumab (monoterapi)
Bevacizumab	13.304 kr.	-	13.304 kr.
Vinorelbine	2.702 kr.	2.702 kr.	-
Carboplatin	450 kr.	450 kr.	-
Amb. besøg (onk. afd.)	4.010 kr.	4.010 kr.	2.005 kr.
CT-scan hver 2. måned	736 kr.	736 kr.	736 kr.
Totale omkostninger	21.201 kr.	7.897 kr.	16.044 kr.

2009 prisniveau.

Som det ses stiger omkostninger pr. behandlingscyklus, da vinorelbine og gemcitabin er dyrere end paclitaxel og medfører flere ambulante besøg. Behandling med vinorelbine medfører færre ambulante besøg (11).

I tabel 5a er vist omkostningsestimaterne pr. behandlingscyklus. Det er forudsat, at hver patient gennemsnitligt vejer 70 kg og har 1,7 m² kropsoverflade. Dvs. at en patient på 70 kg, der behandles med 7,5 mg bevacizumab pr. kg kropsvægt, skal have en dosis på 525 mg, svarende til en stor pakke, en lille pakke og en fjerdedel

af en lille pakke (i alt 13.304 kr.). I henhold til Sandler et al. gives der 200 mg Paclitaxel pr. m² kropsoverflade svarende til 340 mg, dvs. to 100 mg-pakker og én 150 mg-pakke (2.614 kr.). Carboplatin gives i henhold til Sandler et al. ”at a dose calculated to produce an area under the concentration–time curve of 6.0 mg pr. milliliter pr. minute” (3). Dette vurderes at svare til gennemsnitligt 550 mg pr. patient. Dvs. der bruges en 600 mg pakke (450 kr.). Paclitaxel, carboplatin & bevacizumab gives ambulant på en onkologisk afdeling (omkostningsestimat 2.005 kr.), og i denne ambulante takst er indeholdt øvrige omkostninger til personale, utensilier og andet forbrug. Med henblik på at vurdere sygdomsudvikling og behandlingsrespons, CT-skannes hver anden måned (omkostningsestimat 2.207 kr.). Relativt svarer det til en gennemsnitlig skannings-omkostning på 736 kr. pr. cyklus.

Af Sandler et al. fremgår det, at 50 % af disse patienter efterfølgende modtog mindst én monoterapeutisk cyklus (bevacizumab alene). I kontrolgruppen var det mediane antal behandlingscykler fem (11).

I sundhedsøkonomiske analyser er det relevante mål imidlertid det *gennemsnitlige* antal behandlingscykler, for at estimere de *gennemsnitlige* omkostninger, ligesom det er den *gennemsnitlige* gevinst i overlevelsestid (og ikke den *mediane* gevinst i overlevelsestid), der er det relevante effektmål. Studiet af Sandler et al. rapporterer imidlertid ingen oplysninger om det gennemsnitlige antal behandlingscykler. I det følgende antages det derfor, at det mediane antal behandlingscykler svarer til det gennemsnitlige antal behandlingscykler – dvs. at det som udgangspunkt antages, at der i kontrolgruppen gennemsnitligt gives fem behandlingscykler. I interventionsgruppen forudsættes det således, at der gives syv behandlingscykler samt den efterfølgende monoterapeutiske vedligeholdelsesbehandling. For denne efterfølgende monoterapi er det forudsat, at 50 % af patienterne får én behandlingscyklus, 45 % modtager to cykler, 40 % modtager tre cykler, 35 % modtager fire cykler, og endelig er det forudsat, at 25 % af patienterne modtager fem cykler. Visse patienter modtager i Sandler et al. flere end fem monoterapeutiske efterbehandlingscykler. Disse er ikke medtaget i beregningerne.

Givet disse forudsætninger samt omkostningsestimerne i tabel 5a og tabel 5b, kan de gennemsnitlige omkostninger pr. patient for henholdsvis interventions- og kontrolgruppe beregnes (tabel 6 og 6b).

Tabel 6 Gennemsnitlige omkostninger pr. patient ved behandling med paclitaxel, carboplatin og bevacizumab

Interventionsgruppen		Kontrolgruppen	
Syv serier Paclitaxel, Carboplatin & Bevacizumab	133.759 kr.	Fem serier Paclitaxel og Carboplatin	29.023 kr.
Monoterapi (1-5 cykler)	84.233 kr.		
Totale omk.	217.992 kr.	Totale omk.	29.023 kr.

Totale ekstra omk. pr. patient i interventionsgruppe vs. kontrolgruppe 188.969 kr. 2009 prisniveau.

Af tabel 6 fremgår det, at gennemsnitlige behandlingsomkostninger for interventionsgruppen estimeres til ca. 218.000 kr., mens de gennemsnitlige behandlingsomkostninger i kontrolgruppen estimeres til ca. 29.000 kr. Tillæg af

bevacizumab i 1. linje behandlingen medfører altså – kombineret med en længere behandlingsperiode – ekstra omkostninger på ca. 189.000 kr. pr. patient.

Tabel 6b Gennemsnitlige omkostninger pr. patient ved behandling med gemcitabin, carboplatin og bevacizumab

Interventionsgruppen		Kontrolgruppen	
Syv serier Gemcitabin, Carboplatin & Bevacizumab	179.721 kr.	Fem serier Gemcitabin og Carboplatin	61.853 kr.
Monoterapi (1-5 cykler)	84.233 kr.		
Totale omk.	263.954 kr.	Totale omk.	61.853 kr.

Totale ekstra omk. pr. patient i interventionsgruppe vs. kontrolgruppe 202.101 kr. 2009 prisniveau.

Som det ses stiger omkostninger pr. behandlingscyklus, når der anvendes gemcitabin regime, og det medfører, at de ekstra omkostninger pr. patient stiger fra 188.969 kr. til 202.101 kr.

Andre omkostninger

Bevacizumab behandling (i kombination med paclitaxel og carboplatin) er forbundet med en række bivirkninger og også en øget forekomst af bivirkninger, sammenlignet med paclitaxel og carboplatin alene (11). I Danmark behandles en række af disse bivirkninger rutinemæssigt i forbindelse med kemoterapibehandlingen. I en dansk kontekst vurderes det, at blødninger vil være den væsentligste behandlingskrævende bivirkning, som vil medføre et ekstra ressourcetræk. Af Sandler et al. fremgår det, at forekomsten af blødninger i interventionsgruppen overordnet set var 4,4 % mod 0,7 % i kontrolgruppen (11). I en følsomhedsanalyse, hvor behandlingskrævende bivirkninger inkluderes (dvs. blødninger), er der således regnet med en stigning i antallet af blødninger på 3,7 procentpoint (4,4-0,7 %). Ved behandling af disse blødninger er taksten for DkDRG-gruppe 0441 anvendt som omkostningsestimat (13.099 kr.).

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

Da der er tale om en gruppe af alvorligt syge patienter, er deres tilknytning til arbejdsmarkedet formentlig nedsat/usikker. Selv om der ved tillæg af bevacizumab til 1. linje behandlingen er en gevinst i progressionsfri levetid og levetid generelt, er der i nærværende analyser ikke medregnet et evt. reduceret sygefravær. Dvs. inddragelse af indirekte omkostninger i form af produktionsgevinst for samfundet er ikke medtaget.

9.1.1 Omkostningseffektivitet og "kasseøkonomi"

Som nævnt rapporterer Sandler et al. om en gevinst i den mediane overlevelse på to måneder. Imidlertid er det relevante effektmål den gennemsnitlige gevinst i overlevelsestid, men såfremt det forudsættes, at den gennemsnitlige levetidsgevinst

ligger tæt på (er lig med) den mediane levetidsgevinst, er det muligt at estimere omkostnings-effekt ratioen (tabel 7 og 7b).

Tabel 7 Omkostninger, levetidsgevinst og omkostnings-effekt ratio ved behandling med bevacizumab i tillæg til 1. linje behandlingen (paclitaxel regime)

	Gennemsnitlige omk.	Gns. levetidsgevinst	Omkostning pr. vundet leveår (omkostnings-effekt ratio)
Gns. patientforløb	188.969 kr.	2 måneder/0,17 år	1.133.813 kr./år

2009 prisniveau.

Givet gennemsnitlige ekstra omkostninger pr. patient på ca. 189.000 kr. samt en gennemsnitlig gevinst i overlevelse på to måneder estimeres omkostningerne pr. vundet leveår (omkostnings-effekt ratioen) altså til ca. 1,1 mio. kr./vundet leveår.

Ved 385 patienter med mulighed for modtagelse af denne behandling årligt (jf. tabel 1) estimeres de totale ekstra omkostninger til ca. 72,7 mio. kr. pr. år i Danmark (sundhedssektorperspektiv).

Tabel 7b Omkostninger, levetidsgevinst og omkostnings-effekt ratio ved behandling med bevacizumab i tillæg til 1. linje behandlingen (gemcitabin regime) under forudsætning af en overførsel af de i Sandler et al. fundne levetidsgevinster

	Gennemsnitlige omk.	Gns. levetidsgevinst	Omkostning pr. vundet leveår (omkostnings-effekt ratio)
Gns. patientforløb	202.101 kr.	2 måneder/0,17 år	1.121.605 kr./år

2009 prisniveau.

Som det ses stiger de gennemsnitlige omkostninger ved anvendelsen af gemcitabin regime, hvilket medfører, at omkostnings-effekt ratioen stiger fra 1.133.813 kr./vundet leveår til 1.121.605 kr./vundet leveår. De totale ekstra omkostninger stiger til ca. 77,8 mio. kr. pr. år i Danmark.

9.1.2 Følsomhedsanalyser

Tabel 8 Følsomhedsanalyse: Omkostningseffektivitet og totale omkostninger pr. år i Danmark

	Omkostning pr. vundet leveår (omkostnings-effekt ratio)	Ekstra omkostninger pr. år, DK
Baseline (jf. tabel 5a og 385 patienter årligt)	1.133.813 kr./år	72,7 mio. kr.
Reduceret patientantal (n=300)	1.133.813 kr./år	56,7 mio. kr.
Reduceret patientantal (n=250)	1.133.813 kr./år	47,2 mio. kr.
Inklusion af omk. til beh. af bivirkninger	1.136.721 kr./år	72,9 mio. kr.
Reduceret antal serier/cykler (hhv. fire & seks)	1.053.990 kr./år	67,6 mio. kr.
Reduceret antal serier & reduceret monoterapi	837.391 kr./år	53,7 mio. kr.
Kun patienter med adenocarcinom (n=266; 3,9 md.)	581.442 kr./år	50,1 mio. kr.

2009 prisniveau.

I tabel 8 er vist resultaterne af envejs følsomhedsanalyser, hvor antagelserne/beregningsforudsætningerne er varieret én ad gangen. I udgangssituationen estimeredes de totale ekstra omkostninger for sundhedsvæsenet til ca. 72,7 mio. kr. pr. år i Danmark, givet 385 patientforløb. Dette tal reduceres til henholdsvis 56,7 og 47,2 mio. kr. årligt ved 300 og 250 patientforløb.

Inkluderes de ekstra omkostninger til behandling af bivirkninger (dvs. blødninger), estimeres der en relativ lille stigning i omkostnings-effekt ratioen og de samlede omkostninger.

Det er forudsat, at patienterne gennemsnitlig får henholdsvis syv (interventionsgruppen) og fem serier (kontrolgruppen) samt monoterapeutisk vedligeholdelsesterapi i interventionsgruppen. Forudsættes det i stedet, at patienterne får gennemsnitlig seks (interventionsgruppen) og fire serier (kontrolgruppen) samt uændret monoterapeutisk vedligeholdelsesterapi i interventionsgruppen, reduceres omkostnings-effekt ratioen til 1,05 mio. kr. pr. vundet leveår. Forudsættes det endvidere, at den efterfølgende monoterapeutiske vedligeholdelsesterapi reduceres, således at halvdelen af patienterne i interventionsgruppen kun får tre vedligeholdelsesserier, så reduceres omkostnings-effekt ratioen yderligere til 837.000 kr. pr. vundet leveår. Dette er en indikation af, at den efterfølgende monoterapi med bevacizumab vejer relativt tungt rent omkostningsmæssigt, hvilket i øvrigt også fremgår af tabel 5a.

I en subgruppeanalyse, der er udgivet som abstract viser Sandler et al. (2008) (17), at bevacizumab behandlingen er særligt gavnlig for NSCLC-patienter med adenocarcinoma. For denne patientgruppe, som udgjorde 69 % af det samlede patientantal, var den mediane overlevelse (overall survival) 3,9 måneder mod median to måneder for alle patienter. Analyseres der kun på patienter med adenocarcinoma reduceres det samlede patientantal til 266 (givet en andel på 69 %), og omkostnings-effekt ratioen reduceres til 581.000 kr. pr. vundne leveår (jf. sidste række i tabel 8).

Det er en central forudsætning i denne analyse, at forudsætningerne fra Sandler et al.'s studie (11) (om fx behandlingsvarighed og effekt) kan overføres til en dansk kontekst.

Som udgangspunkt estimeres der en omkostnings-effekt ratio på 1,134 mio. kr. pr. vundne leveår. Dette er højere end omkostningseffektiviteten af bevacizumab behandling indenfor andre kræftformer (se fx (18)).

Baseret på Reck et al. (14) (hvor bevacizumab gives i kombination med cisplatin og gemcitabin) er det, som nævnt, i beregningerne forudsat, at patienterne gives 7,5 mg bevacizumab pr. kg kropsvægt, mens der i studiet af Sandler et al. blev givet 15 mg pr. kg. Indlægges der i beregningerne en forudsætning om 15 mg bevacizumab pr. kg i stedet, betyder det en fordobling af de estimerede omkostninger og omkostnings-effekt ratioer (dette resultat er ikke vist tabel 8).

9.2 Pemetrexed: Omkostninger og behandlingsvarighed

Det er studiet af Scagliotti et al. (2008), som ligger til grund for beregningerne i nærværende analyse.

I dette afsnit estimeres de ekstra omkostninger ved at udskifte gemcitabin med pemetrexed – dvs. forskellen i behandlingsomkostninger mellem cisplatin-pemetrexed gruppen og cisplatin-gemcitabin gruppen.

Tabel 9 Enhedsomkostninger

	Omkostningsestimat	Kilde
Pemetrexed	2.725 kr. for 100 mg	(5)
Pemetrexed	11.355 kr. for 500 mg	(5)
Gemcitabin	335 kr. for 200 mg	(5)
Gemcitabin	1.626 kr. for 1 g	(5)
Cisplatin "Mayne"	115 kr. for 50 mg	(5)
Cisplatin "Mayne"	218 kr. for 100 mg	(5)
Ambulant besøg, onkologisk afd.	2.005 kr.	(7)
CT-scanning	2.207 kr.	(7)

2009 prisniveau.

Tabel 10 Omkostninger pr. behandlingscyklus (tre uger)

	Cisplatin & gemcitabin	Cisplatin & pemetrexed
Cisplatin	333 kr.	333 kr.
Gemcitabin	7.175 kr.	-
Pemetrexed	-	19.531 kr.
Amb. besøg (onk. afd.)	4.010 kr.	2.005 kr.
CT-scan hver 2. måned	736 kr.	736 kr.
Totale omkostninger	12.254 kr.	22.604 kr.

2009 prisniveau.

På baggrund af enhedsomkostningsestimerne i tabel 9, kan omkostningerne pr. behandlingscyklus beregnes (tabel 10). Det er forudsat, at hver patient gennemsnitligt vejer 70 kg og har 1,7 m² kropsoverflade. I henhold til Scagliotti et al. behandles patienterne med 75 mg cisplatin pr. m² kropsoverflade og 1.250 mg gemcitabin pr. m² kropsoverflade. Cisplatin gives på dag et i en tre-ugers cyklus, mens gemcitabin gives på dag et og otte (13). Omregnet til hele pakker svarer det til omkostninger på 333 kr. for cisplatin og omkostninger på 7.175 kr. for gemcitabin. Der er to ambulante kontakter i en cyklus (dag et og otte) svarende til 4.010 kr. Også her CT-scannes der hver anden måned med henblik på at vurdere sygdomsudvikling og dermed behandlingsrespons – relativt svarer det til en gennemsnitlig skanningsomkostning på 736 kr. pr. cyklus. De samlede behandlingsomkostninger i cisplatin-gemcitabin gruppen estimeres således til 12.254 kr. pr. cyklus.

I cisplatin-pemetrexed gruppen estimeres de samlede behandlingsomkostninger til 22.604 kr., og forskellen udgøres af færre ambulante besøg (kun ét på dag et), og at gemcitabin er udskiftet med pemetrexed. Pemetrexed gives på dag et, 500 mg pr. m² kropsoverflade, svarende til 19.531 kr. (en stor og tre små pakker).

Af Scagliotti et al. fremgår det, at det mediane antal behandlingscykler var fem i begge grupper (13). Indlægges der igen en antagelse om, at det mediane antal behandlingscykler svarer til det gennemsnitlige antal behandlingscykler, kan de gennemsnitlige behandlingsomkostninger for de to grupper beregnes; cisplatin-gemcitabin gruppen: 61.269 kr. ($5 \cdot 12.254$ kr.), cisplatin-pemetrexed gruppen: 113.021 kr. ($5 \cdot 22.604$ kr.). De ekstra omkostninger ved at erstatte gemcitabin med pemetrexed estimeres således til 51.753 kr. ($113.021 - 61.269$ kr.).

Andre omkostninger

Behandling med cisplatin-pemetrexed er overordnet set ikke forbundet med flere eller alvorligere bivirkninger end behandling med cisplatin-gemcitabin – i visse tilfælde snarere tværtimod (13). Derfor er der i analysen hér ikke inddraget ekstra omkostninger til behandlingskrævende bivirkninger.

Inddragelse af indirekte omkostninger i form af produktionsgevinst for samfundet er heller ikke medtaget.

9.2.1 Omkostningseffektivitet og "kasseøkonomi"

Scagliotti et al. rapporterer om en signifikant forskel i den mediane overlevelse på 1,7 måneder for patienter med adenokarcinoma ($n=847$), og en signifikant forskel i den mediane overlevelse på 3,7 måneder for patienter med storcellet karcinom ($n=153$) ved behandling med pemetrexed (13). Igen gør det sig gældende, at det relevante effektmål er den *gennemsnitlige* gevinst i overlevelsestid. Men såfremt det forudsættes, at den gennemsnitlige levetidsgevinst ligger tæt på (er lig med) den mediane levetidsgevinst, er det muligt at estimere omkostnings-effekt ratioen.

Levetidsgevinsterne på henholdsvis 1,7 og 3,7 måneder kan samlet set beregnes til 2,0 måneder (vægtet gennemsnit). Givet gennemsnitlige ekstra omkostninger pr. patient på knap 52.000 kr. samt en gennemsnitlig gevinst i overlevelse på to måneder, estimeres omkostningerne pr. vundet leveår (omkostnings-effekt ratioen) altså til ca. 310.000 kr./år (tabel 11).

Ved 510 patienter årligt (jf. tabel 1) estimeres de totale ekstra omkostninger til ca. 26,4 mio. kr. pr. år i Danmark (sundhedssektor perspektiv).

Tabel 11 Omkostninger, levetidsgevinst og omkostnings-effekt ratio ved 1. linje behandling med cisplatin-pemetrexed sammenlignet med cisplatin-gemcitabin

	Gennemsnitlige omkostninger	Gennemsnitlig levetidsgevinst	Omkostning pr. vundet leveår (omkostnings-effekt ratio)
Gns. patientforløb	51.753 kr.	2 måneder/0,17 år	309.587 kr./år
2009 prisniveau.			

9.2.2 Følsomhedsanalyser

Tabel 12. Følsomhedsanalyse: Omkostningseffektivitet og totale omkostninger pr. år i Danmark

	Omkostning pr. vundet leveår (omkostnings- effekt ratio)	Ekstra omkostninger pr. år, DK
Baseline (jf. tabel 11 og 510 patienter årligt)	309.587 kr./år	26,4 mio. kr.
Øget patientantal (n=700)	309.587 kr./år	36,2 mio. kr.
Reduceret patientantal (n=400)	309.587 kr./år	20,7 mio. kr.
Reduceret patientantal (n=300)	309.587 kr./år	15,5 mio. kr.
Reduceret antal serier/cykler (hhv. fire og fire)	247.670 kr./år	21,1 mio. kr.
Øget antal serier/cykler (hhv. seks og seks)	371.505 kr./år	31,7 mio. kr.
Reduceret effekt (1,4 måneder)	443.595 kr./år	26,4 mio. kr.

2009 prisniveau.

I tabel 12 er resultaterne af følsomhedsanalyserne vist. I udgangssituationen estimeredes de totale ekstra omkostninger for sundhedsvæsenet til ca. 26,4 mio. kr. pr. år i Danmark givet 510 patientforløb. Dette tal reduceres til henholdsvis 20,7 og 15,5 mio. kr. årligt ved 400 og 300 patientforløb, men øges til 36,2 mio. kr., hvis patientantallet i stedet er 700.

Regnes der med gennemsnitlig fire behandlingscykler i hver gruppe – i stedet for fem – reduceres omkostnings-effekt ratioen til ca. 248.000 kr. pr. vundet leveår, og de totale ekstra omkostninger for sundhedsvæsenet reduceres til ca. 21,1 mio. kr. pr. år. Forudsættes der i stedet seks behandlingscykler i hver gruppe, øges omkostningsratioen til ca. 372.000 kr. pr. vundet leveår, og de totale ekstra omkostninger for sundhedsvæsenet øges til ca. 31,7 mio. kr. pr. år (i henhold til Scagliotti et al. blev der maksimalt givet seks serier) (13).

Regnes der med en gennemsnitlig levetidsgevinst på 1,4 måneder, som er taget fra den midterste *overall survival curve* på figur 2 i Scagliotti et al. (11) (11,8-10,4 mdr.), i stedet for 2,0 måneder, øges omkostnings-effekt ratioen til ca. 444.000 kr. pr. vundet leveår.

Også her gør det sig gældende, at det er centralt, at forudsætningerne fra Scagliotti et al. (13) kan overføres til dansk kontekst.

9.3 Samlet økonomisk vurdering

For at få et overblik over beregningerne fra ovenstående forskellige behandlingsregimer er omkostningerne, levetidsgevinst og omkostnings-effekt ratio samlet i tabel 13. De tidligere nævnte forbehold for sammenligningsgrundlag er stadig gældende.

For analyserne gør det sig, som sagt, gældende, at beregninger baseret på kun et studie i sig selv udgør en begrænsning. Fx er det en væsentlig præmis, at den levetidsgevinst, der er påvist i studierne, kan overføres til en dansk patientpopulation.

Tabel 13 Omkostninger, levetidsgevinst, omkostnings-effekt ratio og ekstra omkostninger pr. år i Danmark ved 1. linje behandling med tillæg af bevacizumab til paclitaxel og carboplatin eller gemcitabin-carboplatin og cisplatin-pemetrexed set i forhold til cisplatin-gemcitabin

Regime		Gennem- snitlige omk.	Gns. levetids- gevinst	Omkostning pr. vundet leveår (omkostnings- effekt ratio)	Ekstra omk. pr. år i DK
Paclitaxel, carboplatin & bevacizumab	Gns. patientforløb (11)	188.969 kr.	2 måneder/ 0,17 år	1.133.813 kr./år	72,7 mio. kr.
Gemcitabin, carboplatin & bevacizumab	Gns. patientforløb	202.101 kr.	2 måneder/ 0,17 år	1.212.605 kr./år.	77,8 mio. kr.
Cisplatin, pemetrexed	Gns. patientforløb ⁵ (13)	51.753 kr.	2 måneder/ 0,17 år	309.587 kr./år	26,4 mio. kr.

2009 prisniveau.

⁵ For patienter med storcellet karcinom eller adenokarcinom. Vægtet gennemsnit.

10 Diskussion og konklusion

Behandlingstilbuddet til patienter med ikke-småcellet lungekræft varierer, da patientens helbredstilstand i øvrigt skal inddrages ved stillingtagen til den optimale behandling til den enkelte. Ubehandlet er overlevelsen for patienter med ikke-småcellet lungekræft på under et halvt år.

Idet totaloverlevelsen også påvirkes af efterfølgende behandlinger, er progressionsfri overlevelse valgt som primært mål for behandlingseffekt.

Der er fundet signifikant forlænget progressionfri overlevelse ved behandling med bevacizumab. Således viser Reck et al. (14) en øget progressionsfri periode i højdosisgruppen på 0,4 mdr. (12 dage) og 0,6 mdr. (18 dage) i lavdosisgruppen. Sandler et al. (11) rapporterer en øget progressionsfri periode på 1,7 mdr. (51 dage). Dette er dog samtidig med, at risikoen for alvorlige bivirkninger er væsentlig. Bl.a. fandtes en behandlingsrelateret dødsrate på 4,6 %.

Etårs overlevelsen øges med ca. 7 %-point, svarende til, at for hver 14 behandlede patienter vil én patient ekstra overleve det første år (Number Needed to Treat (NNT) = ca. 14). Toårs overlevelsen øges med ca. 8 %-point, svarende til, at for hver 13 behandlede patienter vil én patient ekstra overleve det andet år (NNT = ca. 13).

Ekstraudgiften for sundhedsvæsenet ved indførsel af behandling med bevacizumab forventes at blive i størrelsesordenen 72,7 mio. kr. pr. år med en omkostnings-effekt ratio på 1.133.813 kr./år. Tilbydes behandlingen alene til patientgruppen med adenokarcinomer, forventes den årlige ekstraudgift at blive i størrelsesordenen 50,1 mio. kr. pr. år.

Scagliotti et al. (13) har vist, at et kemoterapiregime baseret på pemetrexed og cisplatin ikke er mindre effektivt (non-inferior) end et regime baseret på gemcitabin og cisplatin. Dette understøttes i studiet af Grønberg et al. (21), som dog benytter et regime med carboplatin i stedet for cisplatin. Ekstraudgiften for sundhedsvæsenet ved indførsel af behandling med pemetrexed forventes at blive i størrelsesordenen 26,4 mio. kr. pr. år med en omkostnings-effekt ratio på 309.587 kr./år. Det vides ikke, om et pemetrexed og cisplatin-baseret regime er mere effektivt end de eksisterende behandlingstilbud, men regimet vil formentlig kunne være et alternativ til visse patienter med NSCLC. En subgruppeanalyse antyder, at et pemetrexed og cisplatin-baseret regime er mere effektivt hos de patienter med NSCLC, som har ikke-pladeepithel histologi. Etårs overlevelsen øges ca. 9 %-point, svarende til, at for hver 11 behandlede vil én patient ekstra overleve det første år (NNT = ca. 11). Toårs overlevelsen øges ca. 11 %-point, svarende til, at for hver 20 behandlede vil én patient ekstra overleve det andet år (NNT = ca. 20).

Den foreliggende undersøgelse vedrørende sundhedsrelateret livskvalitet (21) viser, at der ikke var signifikant forskel i den patientrapporterede livskvalitet (HRQoL) i de to studerede regimer, pemetrexed og carboplatin, set i forhold til gemcitabin og carboplatin. Samme studie viste også, at de patientrapporterede, specifikke toksiske bivirkninger var signifikant bedre i gruppen, der modtog pemetrexed og carboplatin, målt ud fra graderingen i *Common Terminology Criteria of Adverse Events*, version 3.0.

For at kunne vurdere patienternes livskvalitet under behandlingen med bevacizumab er det nødvendigt, at der udføres livskvalitetsundersøgelser. Da der ikke er fundet sådanne undersøgelser, er det ikke muligt på det foreliggende grundlag at vurdere, om patienternes livskvalitet påvirkes betragteligt af bivirkningerne ved bevacizumab set i forhold til standardterapi.

Som beskrevet foreligger der heller ikke undersøgelser, der sammenligner de to lægemidler. Således er det ikke muligt at sammenligne omkostningseffektiviteten af de to lægemidler direkte. Det kan dog bemærkes, at de forventede ekstra omkostninger for bevacizumab (72,7 mio. kr) (sammenlignet med den relevante kontrolgruppe) er højere end de forventede ekstra omkostninger for pemetrexed (26,4 mio. kr.) (sammenlignet med den relevante kontrolgruppe). Dette skyldes bl.a., at der ved behandling med bevacizumab - givet forudsætningerne fra Sandler et al. - kræves væsentligt flere behandlingscykler og efterfølgende monoterapi.

Ingen af de regimer, der er anvendt i de benyttede studier, anvendes ifølge DOLG i Danmark. Der er ikke fundet evidens for, hvilke effekter og bivirkninger bevacizumab eller pemetrexed kan forventes at få ved tillæg til, som substitut for, eller som efterfølgende monoterapi i de af DOLG beskrevne danske anvendte regimer og valg af lægemidler.

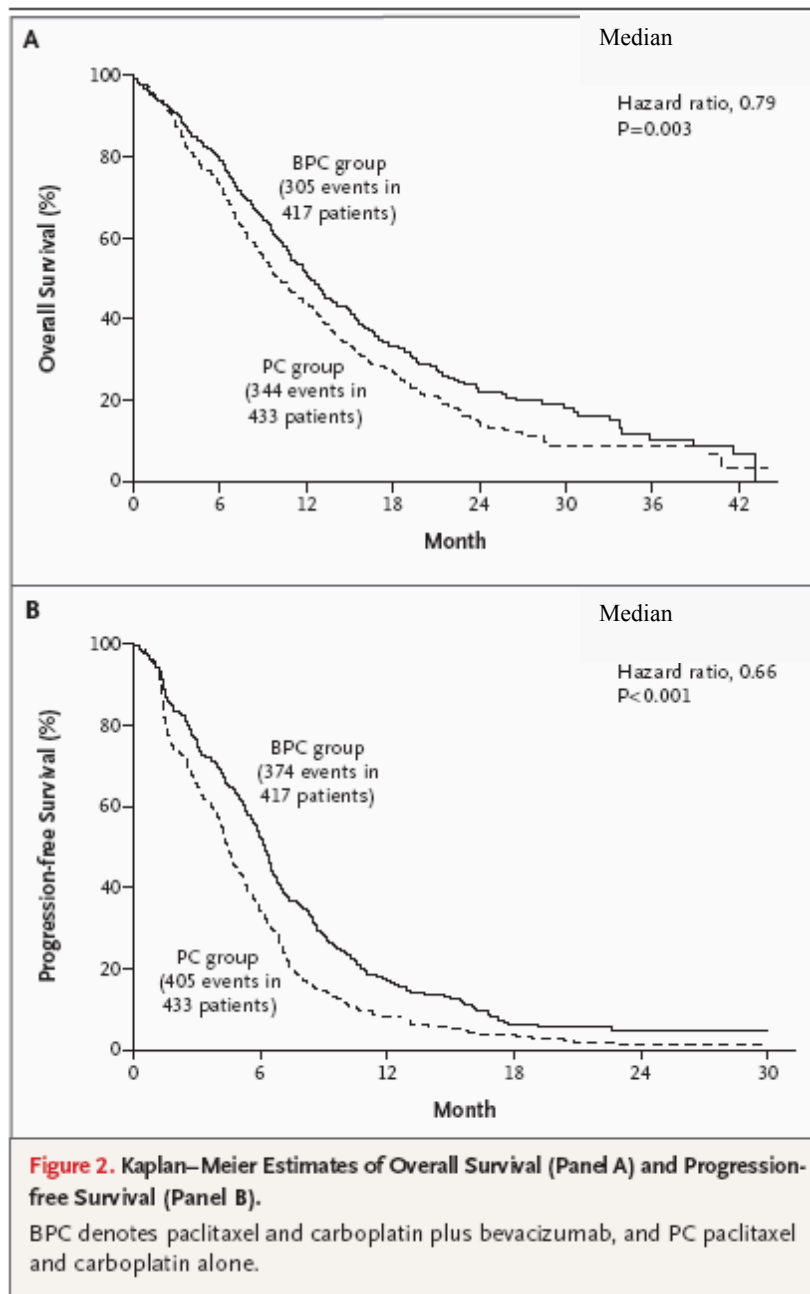
Der mangler afklaring omkring hvilke patientgrupper, der med fordel kan tilbydes henholdsvis bevacizumab eller pemetrexed samt hvilken effekt den anvendte efterbehandling har for det samlede resultat. Endvidere mangler afklaring vedrørende hvilke effekter de nævnte lægemidler har for den progressionsfri overlevelse, totaloverlevelse og livskvalitet i tillæg til, eller substitut for, de i Danmark anvendte to-stofsregimer og efterfølgende monoterapi.

11 Bilag

Bilag 1

Sammenligning af behandlingseffekten af paclitaxel, carboplatin og bevacizumab (interventiongruppen) mod paclitaxel og carboplatin alene (kontrolgruppen).

Kaplan-Meier estimater af total overlevelse (A) og progressionsfri overlevelse (B)

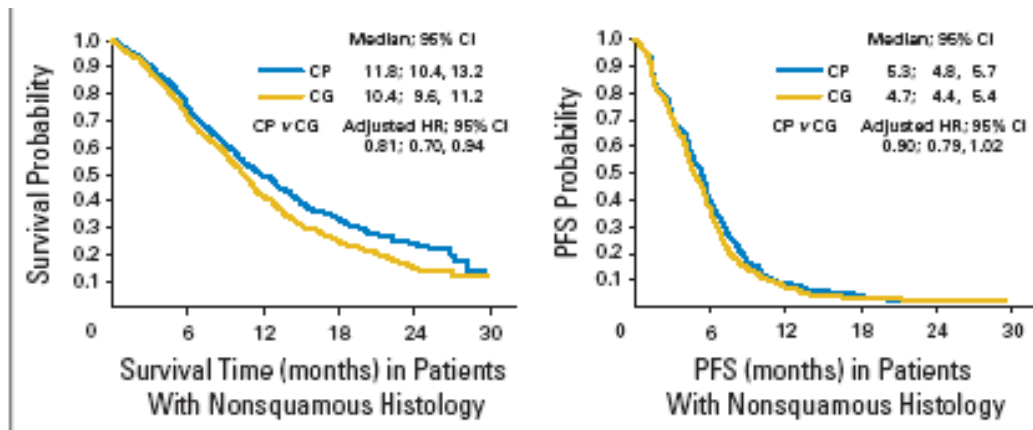


Kilde: Sandler et al. (11)

Bilag 2

Sammenligning af behandlingseffekten af cisplatin og pemetrexed (interventionsgruppen) mod cisplatin og gemcitabin (kontrolgruppen).

Kaplan-Meier estimater af total overlevelse (A) og progressionsfri overlevelse (B) for patienter med ikke-pladeepithel histologi.



Kilde: Scagliotti et al. (13).

Bilag 3

Sammenligning af behandlingseffekten af cisplatin, gemcitabin og bevacizumab (interventionsgruppen) mod cisplatin, gemcitabin og placebo (kontrolgruppen).

Kaplan-Meier estimater af total overlevelse (A) og progressionsfri overlevelse (B)

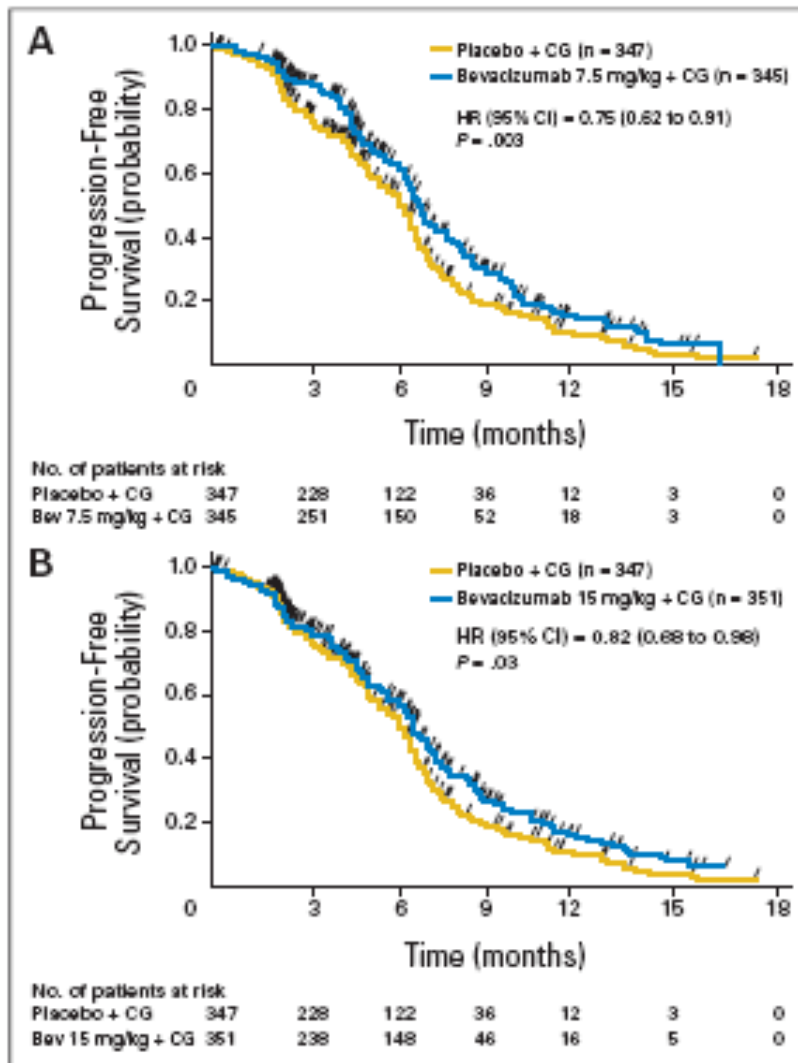


Fig 3. Plot of Kaplan-Meier estimates for progression-free survival (intent-to-treat population) for the (A) 7.5 mg/kg bevacizumab (Bev) arm and (B) 15 mg/kg bevacizumab arm compared with placebo. CG, cisplatin plus gemcitabine; HR, hazard ratio.

Kilde: Reck et al. (14).

12 Referenceliste

1. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Årsrapport 2007. Available at: <http://www.lungetcancer.dk/00007/00058/>, 2009.
2. D'Addario G, Felip E, ESMO Guidelines Working Group. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann.Oncol.* 2008 May;19 Suppl 2:ii39-40.
3. European Medicines Agency. Produktresumé bevacizumab (Avastin). Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/avastin/avastin.htm>.
4. European Medicines Agency. Produktresumé pemetrexed (Alimta). Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/alimta/alimta.htm>. Accessed 2/19, 2009.
5. Lægemiddelstyrelsen. Produktresumer-Human. Available at: <http://www.produktresume.dk/docushare/dsweb/View/Collection-96>. Accessed 2/19, 2009.
6. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J.Natl.Cancer Inst.* 2007 Jun 6;99(11):847-857.
7. Bunn PA,Jr, Thatcher N. Systemic treatment for advanced (stage IIIb/IV) non-small cell lung cancer: more treatment options; more things to consider. *Conclusion. Oncologist* 2008;13 Suppl 1:37-46.
8. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N.Engl.J.Med.* 2002 Jan 10;346(2):92-98.
9. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, Gray R, Belani CP, Brahmer JR, et al. Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. *J.Clin.Oncol.* 2008 Jan 1;26(1):60-65.
10. Arbejdsgruppe under Dansk Lunge Cancer Gruppe. Kortfattet Medicinsk teknologivurdering (mini-MTV) vedrørende anvendelsen af bevacizumab (Avastin) til patienter emd lungekræft. 2008.
11. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N.Engl.J.Med.* 2006 Dec 14;355(24):2542-2550.
12. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008 Nov 19;300(19):2277-2285.
13. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol.* 2008 Jul 20;26(21):3543-3551.
14. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III Trial of Cisplatin Plus Gemcitabine With Either Placebo or

- Bevacizumab As First-Line Therapy for Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: AVAiL. *J.Clin.Oncol.* 2009 Feb 2.
15. Medicinpriser. Available at: <http://www.medicinpriser.dk/>. Accessed 2/5, 2009.
 16. Sundhedsstyrelsen. Available at: http://www.sst.dk/upload/planlaegning_og_behandling/takstsystem_2009_vejledning.pdf.
 17. Sandler A, Yi J, Hambleton J, Kolb MM, Johnson DH. Treatment outcomes by histology in eastern cooperative group (ECOG) study E4599 of bevacizumab (BV) with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 3, (4 suppl): S283, 2008
 18. Sundhedsstyrelsen, Lægemiddelstyrelsen. Available at: http://www.sst.dk/publ/Publ2005/CEMTV/Laegemidler/MTV_Avastin.pdf. Accessed 2/19, 2009.
 19. Kubota K, Kawahara M, Ogawara M, Nishiwaki Y, Komuta K, Minato K, et al. Vinorelbine plus gemcitabine followed by docetaxel versus carboplatin plus paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2008 Dec;9(12):1135-1142.
 20. Manegold, C.; von Pawel, J.; Zatloukal, P.; Ramlau, R.; Gorbounova, V.; Hirsh, V.; Leighl, V.; Mezger, J.; Archer, V.; Reck, M. *Annals of Oncology* 19 (Supplement 8): viii1–viii4, 2008. ESMO sept. 2008.
 21. Grønberg, B.; Bremnes, R.; Fløtten, Ø.; Amundsen, T.; Brunsvig, P.; Hjelde, H.; Kaasa, S.; von Plessen, C.; Stornes, F.; Tollåli, T.; Wamner, F.; Aasebø, U. Phase III Study by the Norwegian Lung Cancer Study Group: Pemetrexed Plus Carboplatin Compared With Gemcitabine Plus Carboplatin As First-Line Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Jour of Clin Onc.* Published online ahead of print. May 11th 2009. Accessed on the 26th of May on <http://jco.ascopubs.org/cgi/reprint/JCO.2008.20.9114v1>