

Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering MEDICINSK TEKNOLOGIVURDERING AF KRÆFTLÆGEMIDLER

CETUXIMAB (ERBITUX) I KOMBINATIONSBEHANDLING TIL PATIENTER MED METASTATISK TARMKRÆFT

MEDICINSK TEKNOLOGIVURDERING AF KRÆFTLÆGEMIDLER
 2. ÅRG. – NR. 1 – FEBRUAR 2006

Sammenfatning

- cetuximab gives i kombination med irinocetan, også hvor et andet irinotecanbaseret behandlingsregime har svigtet
- den relevante patientgruppe udgør ca. 150 patienter
- et fase II studie ligger til grund for cetuximabs markedsføringstilladelse
- behandlingseffekten er komplet eller partiel respons på 22,9% vs. 10,8%
- der er ikke påvist signifikant længere overlevelse
- bivirkninger kan forekomme i form af akne-lignende udslæt og åndenød
- ved decentral behandling kan patienten blive på eget sygehus
- patienten skal til ugentlige ambulante behandlinger i hele behandlingsforløbet
- behandlingen kan medføre kapacitetsmæssige udfordringer for de behandlende sygehuse
- øget ventetid på kræftbehandling generelt
- de samlede årlige udgifter er ca. 263.000 kr. pr. patient
- med 150 patienter vil samlede årlige udgifter blive knap 40 mio. kr.
- omkostninger pr. vundet leveår kan ikke estimeres.

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 var årsag til ca. 2100 dødsfald årligt i 2001 [1].

Den primære behandling er kirurgi, hvor 75% af patienterne kan opereres på diagnosetidspunktet. Selv med såkaldt 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. 25% 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 (forebyggende) behandling i form af kemoterapi.

Lægemidlet

Cetuximab er et monoklonalt IgG1 antistof rettet mod den epidermale vækstfaktorreceptor (EGFR) og hæmmer tumorcellers metastasering.

© Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

MTV af kræftlægemidler har til formål at give Kræftstyrelsen 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.

Kategori: Rådgivning

ISSN 1901-1776 (online)
 ISBN 87-7676-273-4 (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

Terapeutisk indikation

Cetuximab i kombination med irinotecan er indiceret til behandling af patienter med metastatisk tarmkræft, som udviser EGFR efter virkningsløs cytotoxisk behandling med bl.a. irinotecan [2].

Det anbefales at EGFR påvises ved hjælp af en valideret testmetode. I Danmark testes ikke, da EGFR status ikke kan forudsige effekt af behandlingen.

Patientgrundlaget

I Danmark er der årligt ca. 1000 patienter med metastatisk tarmkræft. Imidlertid vil en del patienter have andre sygdomme, der forhindrer behandling med kemoterapi med eller uden cetuximab. Omkring 850 patienter vil få tilbudt 1. linje behandling (kombination af 5-fluorouracil og oxaliplatin eller irinotecan). Heraf vil ca. halvdelen få tilbudt 2. linje kemoterapi, hvor kombinationen vil afhænge af 1. linje behandling. Det estimeres, at ca. 150 patienter vil være i så god almen tilstand, at kombination af irinotecan og cetuximab kan tilbydes som 2. eller 3. linje behandling. Det svarer til det antal patienter, der i dag modtager behandlingen efter vurdering i second opinion-udvalget.

Bivirkninger

Bivirkninger beskrevet i dette afsnit gælder cetuximab alene og ikke i kombination med irinotecan. Givet sammen med irinotecan var de øvrige rapporterede bivirkninger de samme som ved behandling med irinotecan (diarre, kvalme, opkastning, mucositis mv.).

Der udvikles hudreaktioner, især som akne-lignende udslæt, hos mere end 80% af patienterne, hvoraf ca. 15% er alvorlige. Udslættet udvikles hyppigst inden for den første uge af behandlingen og heler normalt ved ophør af behandling.

Betændelse i øjets bindehinde er set hos ca. 5% af patienterne. Derudover kan der hos ca. 5% forekomme forstyrrelser i immunsystemet i form af overfølsomhedsreaktioner, hvoraf halvdelen er svære. Reaktionen kommer oftest inden for en time efter infusion [2]. I enkelte tilfælde er der rapporteret om anafylaktisk chok. Åndenød forekom hos 1,4% af patienterne, der fik kombinationsbehandling mod 13% hos patienter i monoterapi [3].

Evidensen for lægemidlet

Der er publiceret resultater for effekt af behandling med cetuximab fra fase I og II studier. Producenten har - i forbindelse med markedsføringstilladelsen - forpligtet sig til at levere resultater fra fase III studie med >1000 patienter [2]. Det centrale studie, som også udgør det primære grundlag for EMEAs godkendelse, er BOND-studiet af Cunningham et al [3]. I dette randomiserede studie med 329 patienter er cetuximab monoterapi sammenlignet med cetuximab

givet i kombination med irinotecan hos patienter, der havde udvist progression under et irinotecan behandlingsregime (irinotecan-refraktær¹).

I gruppen som modtog kombinationsterapien var der i alt 55,5 % af patienterne, der udviste enten partiel respons (22,9 %) eller stabil sygdom (32,6 %) mod 10,8 hhv. 21,6% i gruppen, der fik monoterapi. Dette indikerer, at cetuximab i kombination med irinotecan kan være i stand til at omgå irinotecan-refraktær status. Den mediane tid til progression var signifikant længere (4,1 måned vs. 1,5 måned). Der var ingen signifikant forskel i median overlevelse mellem de to grupper (8,6 vs. 6,9 måneder, $p=0,48$) [3].

Patientperspektiver

Fordele for patienten ved denne behandling er muligheden for længere progressionsfri levetid. Danske læger med erfaringer fra behandling via second opinion ordningen vurderer, at det medfører øget livskvalitet hos patienterne. Der foreligger ingen livskvalitetsstudier. Ved decentral behandlingsmulighed kan patienten blive på "eget" ambulatorium med kendt personale, hvilket er af stor betydning i den terminale fase.

Ulemper er risiko for bivirkninger. Nogle patienter vil være så plaget af akne, at de har behov for tetracyklin behandling oveni den øvrige behandling. Ændringen af udseendet kan yderligere belaste patienten psykisk. Patienten vil blive belastet af flere ambulatoriebesøg pga. i.v.-behandling og mulige indlæggelser pga. bivirkninger.

Organisation

Behandlingen med cetuximab og irinotecan foregår på nuværende tidspunkt på afdelingerne i Herlev, Odense, Vejle og Ålborg under second opinion ordningen. Da behandlingen er relativt ukompliceret, kan den ved en eventuel implementering i standardbehandlingen foretages decentralt. Organisatorisk lægger behandlingen beslag på personale til skanning af patienterne, på farmaceuter til blanding af lægemidlet samt på sygeplejerske- og lægetid på de onkologiske afdelinger. Onkologerne estimerer 20 minutter pr. patient pr. behandling. Alt i alt lægger behandlingen beslag på en række personaleressourcer, som i forvejen er begrænsede, og det kan være vanskeligt at rekruttere yderligere læger og sygeplejersker til varetagelse af opgaven. Også bygningsmæssigt er der visse begrænsninger, da flere af de onkologiske afdelinger har pladsproblemer. Alt i alt peger disse kapacitetsproblemer på sigt på behov for investeringer i fx bygninger og øget skanningskapacitet samt på en risiko for øget ventetid på behandling. Ventetidsproblematikken søges så vidt muligt afhjulpet ved hjælp af udvidede åbningstider, men dette løser ikke problemet fuldt ud.

¹ Dvs. patienter, der ikke længere responderer på irinotecan behandling.

I dag er der ventetid (2-8 uger) på behandlingen. Denne ventetid ligger specifikt hos gruppen af patienter, der er henvist fra andre onkologiske afdelinger, og patienterne tages først ind, når der er plads på afdelingen. Med en decentralisering af behandlingen fortsætter patienterne på den afdeling, hvor de allerede er i behandling, hvilket betyder, at ventetiden spredes ud på alle patientgrupper på de onkologiske afdelinger. Da behandlingen er ukompliceret, er uddannelsesbehovet minimalt, men der må påregnes ½ - 1 times gruppeundervisning af personalet. Udover de tidligere nævnte mulige investeringer i bygninger, er anlægsinvesteringerne begrænsede. Der kan evt. være behov for anskaffelse af nye infusionspumper, men udgiften er begrænset, og på en række afdelinger vil det ikke være nødvendigt med yderligere investeringer.

Økonomi - for uddybninger, se venligst bilag

Som baggrund for de økonomiske beregninger er der taget udgangspunkt i, at 150 patienter årligt vil kunne tilbydes behandlingen. Ved beregning af omkostninger er apotekernes indkøbspriser for medicin anvendt (AIP). En væsentlig begrænsning i analysen har været, at der ikke findes data for en signifikant levetidsgevinst ved behandlingen. Det er således ikke muligt at vurdere omkostningseffektiviteten med hensyn til levetid ved behandlingen. Cetuximab gives ugentlig og irinotecan hver anden uge. Behandlingen gives, indtil der konstateres progression.

Tabel 1. Overblik over udgifter for medicin og behandlingsafledte undersøgelser i en behandlingsperiode på seks uger

Uge		1	2	3	4	5	6
Omkostninger (kr.) ^a pr. pt.	Cetuximab	12.215	8.725	8.725	8.725	8.725	8.725
	Irinotecan	3.488		3.488		3.488	
	Amb. besøg	2.096	2.096	2.096	2.096	2.096	2.096
	Blodprøve	267	267	267	267	267	267
	CT-scanning						2.972
	Tetracyklin			13	13		
I alt kr.		18.066	10.821	14.589	10.834	14.576	13.793
Antal ptt. ^b		150	150	150	150	150	150

^a 2006 prisniveau.

^b Det er forudsat, at 10% af patienterne får nedsat dosis af Cetuximab og Irinotecan, og 25% af patienterne får Tetracyklin.

Medicinomkostninger

Cetuximab gives hver uge: Første gang gives der en dosis på 700 mg cetuximab og dosis på 437,5 mg de efterfølgende gange, udregnet efter at en "gennemsnitspatient" har en kropsoverflade på 1,75 m².

Cetuximab kommer i pakninger à 50 ml indeholdende 2 mg/ml til en pris af 1.745 kr. Omkostningerne er opgjort pr. hele pakninger, og til første behandling bruges således 7 pakninger svarende til 12.215 kr., og til de efterfølgende behandlinger anvendes 5 pakninger svarende til 8.725 kr. I Danmark er det praksis, at patienterne får 315 mg irinotecan svarende til 1 pakning med 2 ml á 455 kr. og 3 pakninger med 5 ml á 1.011 kr. Det giver en omkostning på i alt 3.488 kr.

Behandlingen med cetuximab (og irinotecan) er forbundet med bivirkninger, hvilket kan medføre dosis reduktion for ca. 10% af patienterne. Det drejer sig hovedsageligt om overfølsomhedsreaktioner, hudreaktioner (udslæt og eksem) og åndenød. Ca. 25% af patienterne bliver behandlet for hudreaktioner med Tetracyklin (333 mg/dag), hvilket svarer til en ugentlig omkostning på 13 kr. Tabel 1 viser de forskellige udgifter, der er i et behandlingsforløb på 6 uger. Et median behandlingsforløb vil være på ca. 18 uger.

Behandlingsafledte omkostninger

Patienterne er til ambulant behandling hver uge. Som omkostningsestimat for ressourcetrækket i form af personale-tid og lign. er anvendt den ambulante takst (DAGS-takst) på 2.096 kr. for et besøg på en onkologisk afdeling [4]. Dagen før irinotecan behandling skal patienten have foretaget en blodprøve. Det er forudsat at blodprøven tages ved egen læge og analyseres af et centralt laboratorium. Omkostningsestimatet for ressourcetrækket hos egen læge er 152 kr. (honorar 0101 og 2101, jf. [5] og analyseomkostningerne udgør 115 kr. [6]. Dvs. i alt 267 kr.

Med henblik på at vurdere effekten af behandlingen foretages der en CT-scanning hver 6. uge og herefter hver 8. uge indtil progression. Som estimat for scanningsomkostningen er anvendt DAGS-taksten på 2.972 kr. [4].

Når det antages, at 150 patienter årligt behandles indtil progression (op til 9 mdr.), vil det medføre ekstra omkostninger for sundhedsvæsenet på knap 40 mio. kr. årligt svarende til en gennemsnitlig omkostning pr. patient på ca. 263.000 kr.

Besparelser

Behandlingstilbudet erstatter ikke anden palliativ lægemiddelbehandling, og formodes kun at udskyde anden understøttende behandling. Der vil derfor ingen besparelser være. Da hovedparten af patienterne på diagnosetidspunktet er mere end 70 år og da patienter, der kan komme i betragtning til denne behandling, har et langt sygdomsforløb bag sig, vurderes det, at stort set ingen af disse er erhvervsaktive. Der vil derfor ingen produktionsgevinst være for samfundet.

Cost-effectiveness

Som nævnt er der ikke i nogen af de hidtidige publicerede studier dokumenteret en levetidsgevinst ved cetuximab og irinotecan behandling. Det er således ikke muligt at vurdere omkostningseffektiviteten ved behandlingen, da omkostningerne pr. vundet leveår ikke kan estimeres.

Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Informatik og sundhedsdata. Available at: http://www.sst.dk/Informatik_og_sundhedsdata/Download_sundhedsstatistik.aspx?lang=da
Accessed 02/16, 2006.
2. European Medicines Agency. Erbitux - European Public Assessment Report (EPAR). 2005; Available at: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/erbitux/erbitux.htm>
Accessed 01/27, 2006.
3. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N.Engl.J.Med. 2004 Jul 22;351(4):337-345.
4. Sundhedsstyrelsen. DAGS takster. 2006.; Available at: http://www.sst.dk/Planlaegning_og_behandling/DRG.aspx?lang=da
Accessed 02/13, 2006.
5. Sygesikringens Forhandlingsudvalg og Praktiserende Lægers Organisation. Overenskomst for almen praksis 2004.
6. Odense Universitetshospital. Personlig kommunikation. Afdeling for Biokemi, Farmakologi og Genetik. 6-2-2006.

Sundhedsøkonomisk notat om Cetuximab

*Udarbejdet af Jens Olsen,
Center for Anvendt Sundhedstjenesteforskning og Teknologivurdering (CAST)*

1. Baggrund

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. bilag 9.2 A i Kræftplan II (1)). Dette arbejde er forankret i Center for Evaluering og MTV (CEMTV), Sundhedsstyrelsen.

Et væsentligt element i MTV af kræftlægemidler vil være den sundhedsøkonomiske analyse, bl.a. fordi nye kræftlægemidler ofte er kendetegnet ved at være relativt dyre. I bilag 9.2 A specificeres det bl.a., at ”i de sundhedsøkonomiske beregninger skal ud over prisrelaterede analyser også indgå andre ekstra/afledte ydelser, der bliver relevante for kontrol af sygdommen. Her tænkes på ydelser som fx laboratorieanalyser, ambulante besøg, scanninger mv.” (1).

På baggrund af en henvendelse fra Dansk Colorectal Cancer Gruppe (DCCG) har Kræftstyregruppen anbefalet, at der gennemføres en MTV af Cetuximab (Erbix®) i kombination med Irinotecan til behandling af patienter med Irinotecan-refraktær metastatisk colorectal cancer. Nærværende notat indeholder den sundhedsøkonomiske analyse af indførelse af behandling med Cetuximab i kombination med Irinotecan til patienter med Irinotecan-refraktær metastatisk colorectal cancer.

Notatet er udarbejdet af Jens Olsen, CAST, Syddansk Universitet med faglig bistand fra DCCG repræsenteret ved afdelingslæge Lone Nørgaard, Rigshospitalet, overlæge Benny Vittrup Jensen, Amtssygehuset i Herlev, overlæge Per Pfeiffer, Odense Universitetshospital, professor, overlæge Anders Jakobsen, Vejle Sygehus, og overlæge Flemming Hansen, Århus Sygehus. Disse repræsentanter har ydet et væsentligt bidrag omkring patientpopulation, behandlingspraksis, kriterier for behandling etc.

2. Den årlige danske patientpopulation

2.1. Metastatisk colorectal cancer

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 grupper¹:

- A. Patienter, hvor hele kræftknuden er bortopereret og hvor der ikke findes yderligere risikofaktorer, som giver indikation for efterbehandling.
- B. Patienter, hvor der er indvækst af tumor gennem tarmen til omgivelserne
- C. Patienter, hvor der er metastaser i de regionale lymfeknuder
- D. Patienter, hvor der er metastaser – til fx i lever, lunger og bughulens lymfeknuder.

Kategori D patienterne (som også betegnes som stadium 4 patienter) er patienter med metastatisk tarmkræft, og er den patientgruppe, hvor behandling med Cetuximab i kombination med Irinotecan kan komme på tale som 3. linje behandling.

Behandlingen af patienter med metastatisk 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 vil kunne opereres.

Der er 11 centrale og decentrale onkologiske afdelinger (centre) i Danmark, som varetager behandlingen af patienter med metastatisk tarmkræft. Der er en vis variation i behandlingspraksis, idet der som 1. linje behandling er forskellige behandlingsregimer. Kombinationskemoterapi er standard og der er ikke forskel i behandlingseffekt mellem de forskellige kombinationsregimer, men derimod i bivirkninger.

Som 1. linje behandling kan fx gives 5-FU (Fluorouracil), Leucovorin (folininsyre) og Irinotecan som FOLFIRI (infusion af 5-FU) eller FLIRI (bolus 5-FU). Hvis der i stedet for Irinotecan gives Oxaliplatin kaldes de tilsvarende regimer FOLFOX eller FLOX (5-FU kan også gives som tabletter). Mange onkologiske deltager i en Nordisk undersøgelse af FLOX og derfor er anvendes Oxaliplatin ofte som 1. linie behandling.

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. Hvis

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

der er givet oxaliplatin og 5-FU som 1. linie behandling gives Irinotecan som 2. linie behandling og modsat.

Den nuværende 3. linie behandling efter progression på 2. linie behandling er kombinationsterapi med Irinotecan og Cetuximab. Denne behandling er hidtil først blevet givet efter en ansøgning til "second opinion udvalget". Behandlingen varetages af udvalgte afdelinger (i Herlev, Vejle, Odense og Aalborg), og de øvrige afdelinger henviser så patienterne til disse afdelinger.

For at vurdere effekten af behandlingen foretages der løbende en CT-scanning, som viser om metastaserne er skrumpet eller ej. Effekten opdeles i:

- CR: komplet respons (complete response)
- PR: partiel respons (partial response)
- SD: stabil sygdom (stable disease)
- PD: progressiv sygdom (progressive disease)

CR, PR eller SD betegnes også som sygdomskontrol.

2.2. Populationen

Der hersker en vis usikkerhed omkring antallet af patienter i Danmark med metastatisk colorectal cancer. I henhold til Jakobsen og Kronborg registreres der hvert år ca. 2.300 nye tilfælde af cancer coli, og incidensen har i mange år været stigende (2). Tilsvarende registreres der ca. 1.200 nye tilfælde af cancer recti, og incidensen har i en del år været faldende (3). Dvs. der hvert år registreres i alt 3.500-3.600 nye tilfælde af colorectal cancer.

Omkring halvdelen af alle patienter med kolorektalcancer vil udvikle metastatisk sygdom. Halvdelen af disse har metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet, og de resterende 25 % udvikler det senere i forløbet. Dvs. ca. 1.800 patienter vil udvikle metastatisk sygdom. Da patienterne med metastatisk sygdom i gennemsnit lever omkring 2 år skønnes det, at der hvert år påbegyndes behandling for metastatisk sygdom på ca. 900 patienter.

Da Cetuximab gives som 3. linie behandling i kombination med Irinotecan er antallet af patienter reduceret. En nøjagtig opgørelse over antallet af patienter, der vil modtage 3. liniebehandling findes ikke.

I denne analyse er det derfor valgt at tage udgangspunkt i de foreløbige opgørelser og erfaringer fra de afdelinger, som indtil videre har forestået Cetuximab-behandlingen via "second opinion" ordningen. På baggrund af disse opgørelser over antal behandlede patienter vurderes det, at 150 patienter årligt vil kunne behandles med Cetuximab og Irinotecan.

3. Lægemidlet Cetuximab og behandlingseffekt

Handelsnavnet for Cetuximab er Erbitux®. Cetuximab er et kimerisk monoklonalt antistof af immunoglobulin G₁ (IgG₁)-klassen, som retter sig mod human epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR). Cetuximab binder sig til det ekstracellulære område i EGFR og hæmmer derved receptorens signalering i nedadgående retning. Cetuximab menes også at inducere receptorinternalisering og -nedbrydning og antistofafhængig cellecytotoksicitet.

EMA (European Medicines Agency) har godkendt stoffet til følgende indikation: ”Erbitux i kombination med Irinotecan er indiceret til behandling af patienter med metastatisk colorectal cancer, som udviser epidermale vækstfaktorreceptorer (EGFR), efter virkningsløs cytostatisk behandling med bl.a. Irinotecan.” (4).

Mht. effekt af behandling med Cetuximab er der kun publiceret resultater fra fase I og II studier (jf. Scientific Discussion i (4)). Der foreligger med andre ord p.t. ingen fase III studier. Det centrale studie, som også udgør det primære grundlag for EMA’s godkendelse, er BOND-studiet af Cunningham et al. (5). I dette randomiserede fase II studie er Cetuximab monoterapi sammenlignet med Cetuximab givet i kombination med Irinotecan hos patienter med progredierende Irinotecan-refraktær² metastatisk colorectal cancer. For de patienter, som modtog Cetuximab monoterapi, var der ved progression mulighed for at skifte til Cetuximab i kombination med Irinotecan (”cross over”).

Resultaterne fra dette studie viste signifikant højere responsrate (PR) i gruppen som modtog kombinationsterapi (22,9 % versus 10,8 %), signifikant bedre sygdomskontrol (CR, PR eller SD) (32 % vs. 55,5 %) og signifikant længere median tid til progression (4,1 måned versus 1,5 måned). Der var ingen signifikant forskel i overlevelsestid mellem de to grupper (p=0,48); den mediane overlevelse i gruppen som modtog kombinationsterapien var 8,6 måneder, mens den mediane overlevelse i gruppen som (initialt) modtog Cetuximab alene var 6,9 måneder. Som nævnt er studiet et fase II-studie, og det anføres, at studiet fra start af ikke var designet eller ”powered” til at påvise en signifikant forskel i levetid – dette ville kræve flere patienter (se fx Saltz (6)).

Blandt de 111 patienter, som modtog Cetuximab monoterapi, skiftede 56 (sv. til 50,5 %) til kombinationsterapi, hvilket ”slører”/påvirker resultaterne for monoterapi noget. Men resultaterne er altså bedre ved kombinationsterapi, hvorfor godkendelsen også er givet til Cetuximab i kombination med Irinotecan.

I studiet inkluderedes kun patienter, som havde udvist progression under et Irinotecan behandlingsregime (Irinotecan-refraktær), og i gruppen som modtog kombinationsterapien var der i alt 55,5 % af patienterne som udviste enten partiel respons (22,9 %) eller stabil sygdom (32,6 %).

² Dvs. patienter som ikke længere responderer på Irinotecan behandling.

Dette indikerer, at Cetuximab i kombination med Irinotecan kan være i stand til at omgå Irinotecan-resistensen.

I en dansk kontekst, hvor 2. linje behandlingen er monoterapi med Irinotecan – alternativt FOLFIRI regimet (jf. fx Pfeiffer og Jensen (7)), er en sammenligning mellem Cetuximab monoterapi og Cetuximab i kombination med Irinotecan ikke umiddelbart relevant. I en sundhedsøkonomisk sammenhæng er et af de afgørende spørgsmål, hvor længe patienterne lever yderligere ved, at man tilbyder Cetuximab og Irinotecan efter at 2. linje behandling med Irinotecan – eller et Irinotecan-holdigt regime – er afsluttet pga. progression. Pt. findes der ikke et studie, der søger at besvare dette spørgsmål.

Så principielt er der ikke påvist nogen effekt i form af vunden levetid ved Cetuximab behandling. I studiet af Cunningham et al. (5) var den mediane overlevelsestid 8,6 måneder. Andre studier har vist, at den mediane overlevelsestid uden behandling er ca. 6 måneder (8). Dette kan give anledning til en antagelse om en øget median overlevelse på 2,6 måneder ved kombinationsterapi med Cetuximab og Irinotecan. Antagelsen kan diskuteres, og det er altså ikke vist, at en øget median overlevelse på 2,6 måneder er signifikant.

I sundhedsøkonomiske analyser er øget overlevelse og øget livskvalitet de væsentligste (og endelige) effektmål. I forhold til livskvalitet kan det anføres, at en signifikant øget tid til sygdomsprogression (4,1 måned for gruppen som modtog kombinationsterapi) og forbedrede responsrater med sygdomskontrol hos over halvdelen, som ellers havde progredierende sygdom, er indirekte mål for øget livskvalitet.

4. Omkostninger

I dette afsnit identificeres og værdisættes omkostningerne til Cetuximab og Irinotecan behandling af patienter med metastatisk tarmkræft. Udgangspunkt er altså, at 150 patienter årligt vil kunne komme i betragtning til behandling. Overordnet set gælder det, at der er anvendt medicinpriser (AIP), takster og honorarer som omkostningsestimater. De enkelte omkostningsestimater er specificeret nedenfor i afsnit 4.1.

4.1. Enhedsomkostninger og behandlingsvarighed

Praksis i Danmark har under ”second opinion” ordning været, at man følger det regime for Cetuximab behandling, som er beskrevet i Cunningham et al. (5). Det behandlingsregime er også lagt til grund for nærværende analyser. Dvs. at patienterne gives Cetuximab hver uge; første gang gives der en dosis på 400 mg. i.v. pr. m² kropsoverflade efterfulgt af én ugentlig dosis på 250 mg. i.v. pr. m².

Cetuximab gives ambulant, dvs. der er et ambulant besøg ugentligt, og som omkostningsestimat for Cetuximab er anvendt apotekets indkøbspris. I Lægemiddelkataloget online er opgivet apotekernes udsalgspriser (ESP/AUP) (9). AIP-prisen er udregnet vha. ESP/AUP ud fra de beregningsformler, der er angivet på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside (www.laegemiddelstyrelsen.dk).

Cetuximab kommer i pakninger à 50 ml indeholdende 2 mg/ml til en udsalgspris 2.419,60 kr. (pr. 6. februar 2006). Det svarer til en AIP-pris på 1.745,00 kr.

Det er antaget, at en "gennemsnitspatient" har en kropsoverflade på 1,75 m². Det betyder at "gennemsnitspatienten" ved første behandling skal have 700 mg Cetuximab og 437,5 mg de efterfølgende gange. Omkostningerne er opgjort pr. hele pakninger, og til første behandling bruges således 7 pakninger svarende til 12.215 kr., og til de efterfølgende behandlinger anvendes 5 pakninger svarende til 8.725 kr.

I henhold til Cunningham et al. fortsætter patienten ved Cetuximab kombinationsterapi med det senest anvendte Irinotecan regime (5). I Danmark er praksis, at patienterne får 180 mg Irinotecan pr. m² kropsoverflade hver 14. dag. Irinotecan gives 1 time efter Cetuximab. Dvs. hver 14. dag inkluderer det ambulante besøg såvel Cetuximab som Irinotecan infusion.

Irinotecan fra Mayne Pharma kommer i pakninger à 2 ml, 5 ml eller 25 ml alle indeholdende 2 mg/ml til udsalgspriser på henholdsvis 647,45 kr., 1.411,25 kr. og 8.148,15 kr. (pr. 6. februar 2006). Det svarer til en AIP-priser på henholdsvis 455,00 kr., 1.011,00 kr. og 5.915,00 kr.

Ved en gennemsnitlig kropsoverflade på 1,75 m² implicerer det i alt 315 mg Irinotecan svarende til 1 pakning med 2 ml og 3 pakninger med 5 ml. Det giver en omkostning på 3.488 kr.

Patienterne er altså inde ambulant hver uge. Hver uge gives der Cetuximab, og hver anden uge gives der efterfølgende Irinotecan. Som omkostningsestimat for ressourcetrækket - udover medicinen - i form af personaletid og lign. er anvendt den ambulante takst (DAGS-takst) for et besøg på en onkologisk afdeling. Taksten er 2.096 kr. (10). Det vurderes, at denne takst rimelig præcist afspejler de omkostninger i form af primært sygeplejerske- og lægetid samt "blandetid"³ m.m. i forbindelse med behandlingerne.

Dagen før Irinotecan behandling skal patientens blod kontrolleres; hæmoglobin (blodprocent), neutrofile leukocytter (specielle hvide blodlegemer) og trombocytter (blodplader). Det er forudsat at blodprøven tages ved egen læge og analyseres af et centralt laboratorium. Omkostningsestimatet for ressourcetrækket hos egen læge er 152 kr. (honorar 0101 og 2101, jf. (11)). Analyseomkostningerne udgør 115 kr. (12). Dvs. i alt 267 kr.

Med henblik på at vurdere effekten af behandlingen foretages der en CT-scanning, som viser om metastaserne er skrumpet eller ej. Der foretages en CT-scanning efter 6 uger og herefter hver 8. uge.

³ Cetuximab skal blandes.

Det har været praksis under "second opinion" ordningen, og er den praksis der er lagt til grund for beregningerne hér. I Cunningham et al. var praksis lidt anderledes (5). Som estimat for scanningsomkostningen er anvendt DAGS-taksten på 2.972 kr. (10).

Behandlingen med Cetuximab (og Irinotecan) er forbundet med nogle bivirkninger. Det drejer sig om overfølsomhedsreaktioner, hudreaktioner (udslæt og eksem samt mindre hyppigt neglegener), dyspnø (åndenød) og conjunctivitis. Dertil kommer bivirkninger som fx diarré, kvalme og opkastninger, som tillægges behandlingen med Irinotecan.

I den økonomiske analyse er det bl.a. på baggrund af de hidtidige danske erfaringer lagt til grund, at bivirkningerne medfører at nogle patienter får nedsat dosis, og nogle patienter får antibiotika (Tetracyklin) mod hudproblemer. Det er antaget, at 10 % af patienterne får nedsat dosis af Cetuximab og Irinotecan (reduceret med 50 %) pga. bivirkninger, og det er antaget, at 25 % af patienterne får Tetracyklin (333 mg/dag). Tetracyklin udleveres af afdelingerne, og patienterne behandles i 14 dage, hvorefter man ser tiden an i 14 dage og herefter genoptages behandlingen eventuelt. 30 stk. Tetracyklin koster 56 kr. (AIP-pris pr. 6. februar 2006) (9), svarende til en ugentlig omkostning på 13 kr.

I tabel 1 er vist en oversigt over omkostninger og i hvilke uger ressourcetrækket udløses.

Tabel 1. Omkostninger og antal patienter for udvalgte uger.

		Uge 1	Uge 2	Uge 3	Uge 4	Uge 5	Uge 6	...	Uge 31	Uge 32	Uge 33	...
Omkostninger (kr.)	Cetuximab	12.215	8.725	8.725	8.725	8.725	8.725		8.725	8.725	8.725	
	Irinotecan	3.488		3.488		3.488			3.488		3.488	
	Ambulant besøg	2.096	2.096	2.096	2.096	2.096	2.096		2.096	2.096	2.096	
	Blodprøve	267		267		267			267		267	
	CT-skanning						2.972					
	Tetracyklin			13	13				13	13		
Antal patienter ^a		150	150	150	150	150	150		45	45	31	

2006 pris niveau.

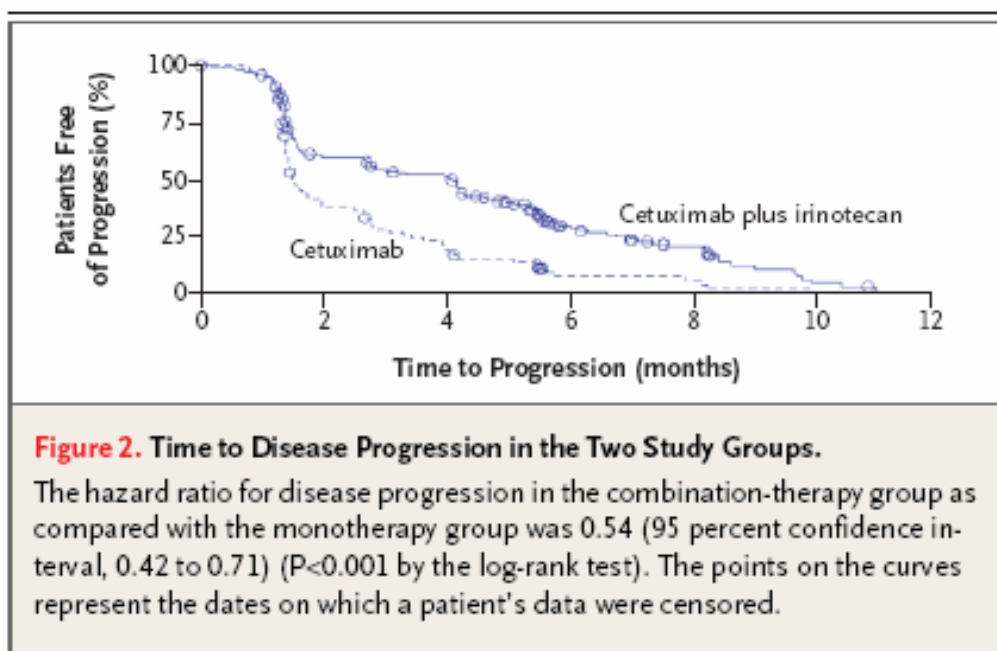
^a Det er forudsat, at 10 % af patienterne får nedsat dosis af Cetuximab og Irinotecan og 25 % af patienterne får Tetracyklin.

Mht. behandlingsvarighed så har praksis/kriterierne i Danmark under "second opinion" ordningen været de samme som beskrevet i Cunningham et al. (5); dvs. der behandles indtil PD. Disse kriterier er også lagt til grund i analysen hér.

Figuren nedenfor, som er Figure 2 fra Cunningham et al., viser hvornår de enkelte patienter er udgået af behandling pga. progression. Da der endnu ikke er opgjort danske data for behandlingsvarighed er det forudsat, at patienterne (dvs. de 150) stopper med behandling efter et mønster der følger nedenstående figur. Dvs. at der starter 150 patienter i behandling, efter eksempelvis 3 måneder/13 uger er der 81 patienter (sv. til 54 %) i behandling, efter 6 måneder/26 uger er 45

patienter (sv. til 30 %) stadig i behandling etc. Ved 11 måneder/48 uger behandles ingen patienter længere.

Denne udvikling i antallet af patienter i behandling er også skitseret i tabel 1.



Kilde: (5).

4.2. Andre omkostninger og besparelser

Da halvdelen af patienterne i Danmark med cancer coli og cancer recti er mere end 70 år på diagnosetidspunktet, og da patienter, der kan komme i betragtning til Cetuximab og Irinotecan behandling, har et langt sygdomsforløb bag sig vurderes det, at stort set ingen af disse er erhvervsaktive. Derfor er det ikke relevant at inddrage indirekte omkostninger i form af produktionstab/-gevinst for samfundet i analysen.

Såfremt patienterne ikke tidligere har været i ambulant behandling hver uge, vil der for patienter og pårørende 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.

De patienter, der responderer på Cetuximab og Irinotecan, vil formentlig have et nedsat behov for anden palliativ behandling. Det er dog usikkert i hvilket omfang at anden palliativ behandling (fx "best supportive care") bortfalder eller blot udskydes. I forhold til colorectal cancer findes der ikke

studier, som belyser denne sammenhæng. Derfor er eventuelle besparelser på anden palliativ behandling som følge af Cetuximab og Irinotecan-behandling ignoreret i analysen.

4.3. Resultater

I tabel 2 er vist resultatet af omkostningsanalysen givet at 150 patienter årligt behandles indtil progression. Det medfører ekstra omkostninger for sundhedsvæsenet på knap 40 mill. kr. årligt svarende til en gennemsnitlig omkostning pr. patient på ca. 263.000 kr.

Tabel 2. Omkostninger og omkostninger pr. patient ved 3. linje behandling af patienter med metastatisk colorectal cancer med Cetuximab og Irinotecan.

	Omkostninger pr. år, DK (kr.)	Gns. omkostninger pr. patient, som tilbydes behandling (kr.)
Baseline (n=150 patienter)	39.491.984	263.280

2006 pris niveau.

4.4. Følsomhedsanalyser

Tabel 3. Følsomhedsanalyse I: Omkostninger og omkostninger pr. patient ved 3. linje behandling af patienter med metastatisk colorectal cancer med Cetuximab og Irinotecan.

	Omkostninger pr. år, DK (kr.)	Gns. omkostninger pr. patient, som tilbydes behandling (kr.)
Baseline	39.491.984	263.280
Øget patientantal (n=200 patienter)	52.655.978	263.280
Reduceret patientantal (n=100 patienter)	26.327.989	263.280

2006 pris niveau.

Tabel 4. Følsomhedsanalyse II: Omkostninger og omkostninger pr. patient ved 3. linje behandling af patienter med metastatisk colorectal cancer med Cetuximab og Irinotecan.

	Omkostninger pr. år, DK (kr.)	Gns. omkostninger pr. patient, som tilbydes behandling (kr.)
Baseline	39.491.984	263.280
Reduceret pris på Cetuximab (-10 %)	36.837.799	245.585
Reduceret pris på Cetuximab (-20 %)	34.183.615	227.891
Reduceret pris på Cetuximab (-30 %)	31.529.430	210.196

2006 pris niveau.

I tabel 3 og 4 er præsenteret resultater af envejs følsomhedsanalyser, hvor antagelserne/beregningsforudsætningerne er varieret en af gangen.

Ganske som forventet ses det af tabel 3, at antallet af patienter har en vis betydning for de årlige omkostninger; 100 patienter årligt i stedet for 150 fører til en reduktion i de samlede omkostninger på 13 mill. kr. årligt (33 %).

I tabel 4 er der præsenteret resultater for Cetuximab-prisens indflydelse på de samlede omkostninger. Principielt kan man sige, at medicinprisen er eksogen givet, og at prisfastsættelsen udelukkende er et anliggende for producenten. Men i forhold til Cetuximab har der dog i den videnskabelige litteratur været en vis debat om pris og omkostninger (se fx (13;14)).

Indlægges en præmis i omkostningsberegningerne om at ingen patienter behandles længere end 6 måneder – uagtet at de stadig kan respondere på behandlingen – så reduceres omkostninger for sundhedsvæsenet til ca. 32 mill. kr. årligt svarende til en gennemsnitlig omkostning pr. patient på ca. 214.000 kr.

5. Omkostningseffektivitet

Som nævnt, er der ikke i nogen af de hidtidige publicerede studier dokumenteret en (signifikant) levetidsgevinst ved Cetuximab og Irinotecan behandling. Principielt er det således ikke muligt at vurdere omkostningseffektiviteten ved behandlingen, da det ikke er muligt at estimere cost-effectiveness ratioen – dvs. omkostningerne pr. vundet leveår. De beregninger som præsenteres i nærværende afsnit skal således tages med forbehold, idet antagelsen om en levetidsgevinst på 2,6 måneder ikke bygger på evidens.

Men som diskuteret i afsnit 3 kan der argumenteres for antagelse om en median levetidsgevinst på 2,6 måneder ved kombinationsterapi med Cetuximab og Irinotecan. I sundhedsøkonomiske analyser er det relevante effektmål imidlertid den *gennemsnitlige* gevinst i overlevelsestid, men da overlevelseskurven, som er rapporteret i Cunningham et al., følger en rimelig lineær udvikling kan det antages, at den gennemsnitlige levetidsgevinst ligger tæt på den mediane levetidsgevinst (jf. Figure 3 i (5)).

Forudsættes en gennemsnitlig levetidsgevinst på 2,6 måneder givet det behandlingsregime for Cetuximab og Irinotecan, som er beskrevet i Cunningham et al., så er det muligt at beregne omkostningerne pr. vundet leveår ud fra de resultater, som er præsenteret i afsnit 4.

Omkostningerne pr. vundet leveår – cost-effectiveness ratioen – er præsenteret i tabel 5.

Tabel 5. Omkostninger, omkostninger pr. patient og omkostninger pr. vundet leveår ved 3. linje behandling af patienter med metastatisk colorectal cancer med Cetuximab og Irinotecan.

	Omkostninger pr. år, DK (kr.)	Gns. omkostninger pr. patient, som tilbydes behandling (kr.)	Gns. levetidsgevinst pr. patient	Omkostning pr. vundet leveår (cost-effectiveness ratio) (kr./år)
Baseline (n=150 patienter)	39.491.984	263.280	2,6 måneder/0,22 år	1.215.138
Reduceret pris på Cetuximab (-30 %)	31.529.430	210.196	2,6 måneder/0,22 år	970.136

2006 pris niveau.

Det fremgår, at omkostningen pr. vundet leveår er ca. 1,2 mill. kr., hvilket må siges at være relativt højt – også når der sammenlignes med andre interventioner indenfor kræftbehandling. Antages det at prisen på Cetuximab reduceres med 30 %, så falder omkostningen pr. vundet leveår til ca. 970.000 kr.

6. Organisation

Behandlingen med Cetuximab og Irinotecan er hidtil foregået på afdelingerne i Herlev, Vejle, Odense og Aalborg under ”second opinion” ordningen. Såfremt behandlingen indføres som standard 3. linje behandling er der en forventning om, at behandlingen vil ”sprede sig ud” til de andre afdelinger/centre i landet, selv om der kan være visse afdelinger, som ikke selv vil tage behandlingen op men fortsat henvise til andre afdelinger. Det vurderes således, at behandlingen kan foregå på alle onkologiske afdelinger i Danmark – dvs. decentralt.

I analyserne hér er indeholdt de øgede driftsomkostninger (primært medicin og personaletid), som behandlingen medfører. Imidlertid skal det bemærkes, at der på en række onkologiske afdelinger i landet er kapacitetsproblemer, hvilket implicerer, at der kan være behov investeringer i fx bygninger, ligesom der må forventes en vis ventetid på behandlingen – en ventetid som dog så vidt muligt kan søges imødekommet ved udvidede åbningstider på de onkologiske afdelinger. Endvidere kan det blive vanskeligt at rekruttere fx sygeplejersker.

Omkostninger til nyinvesteringer (i fx lokaler) og omkostninger opstået pga. kapacitets-/rekrutteringsproblemer er ikke medtaget i analysen.

7. Diskussion

Det har været en væsentlig begrænsning i nærværende analyse, at der ikke findes data for en signifikant gevinst i levetid ved behandlingen. Som udgangspunkt er det således ikke muligt at vurdere omkostningseffektiviteten ved behandlingen. Antages en levetidsgevinst på 2,6 måneder estimeres en omkostning pr. vundet leveår på ca. 1,2 mill. kr.

I nærværende notat er der ikke præsenteret subgruppeanalyser, men af Cunningham et al. fremgår det bl.a., at responsraten var højere blandt patienter med hudreaktioner (5).

I BOND-studiet er kun inkluderet patienter som var EGFR-positive. EGFR status er ignoreret i denne analyse, da praksis i Danmark hidtil har været at EGFR status ikke testes inden igangsættelse af behandlingen. Det skyldes at EGFR status ikke kan forudse effekt, hvorfor EGFR status ikke skal tillægges betydning (se fx (15)).

Referencer

- (1) Sundhedsstyrelsen. Kræftplan II. Sundhedsstyrelsens anbefalinger til forbedringer af indsatsen på kræftområdet. Sundhedsstyrelsen; 2005.
- (2) Jakobsen AK, Kronborg O. [Colonic cancer]. Ugeskr Laeger 2002 Jun 3;164(23):3043-6.
- (3) Kronborg O, Jakobsen AK. [Rectal cancer]. Ugeskr Laeger 2002 Jun 3;164(23):3046-8.
- (4) European Medicines Agency. Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler Europæisk Offentlig Vurderingsrapport (EPAR). Erbitux. Sammendrag. EMEA; 2004. Report No.: EMEA/H/C/558.
- (5) Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004 Jul 22;351(4):337-45.
- (6) Saltz LB. Can the addition of cetuximab to irinotecan improve outcome in colorectal cancer? Nat Clin Pract Oncol 2005 Jan;2(1):20-1.
- (7) Pfeiffer P, Jensen BV. [Drug therapy of patients with metastatic colorectal cancer]. Ugeskr Laeger 2005 Nov 7;167(45):4261-5.
- (8) Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. N Engl J Med 2005 Feb 3;352(5):476-87.
- (9) www.lmk.dk. 2006.
Ref Type: Internet Communication
- (10) http://www.sst.dk/Planlaegning_og_behandling/DRG. Sundhedsstyrelsen . 2006.
Ref Type: Internet Communication
- (11) Sygesikringens Forhandlingsudvalg og Praktiserende Lægers Organisation. Overenskomst for almen praksis. 2004.
- (12) Personlig kommunikation med Afdeling for Biokemi, Farmakologi og Genetik, Odense Universitetshospital. 6-2-2006.
Ref Type: Personal Communication

- (13) Schrag D. The price tag on progress--chemotherapy for colorectal cancer. N Engl J Med 2004 Jul 22;351(4):317-9.
- (14) Holmer AF. Cetuximab in colon cancer. N Engl J Med 2004 Oct 7;351(15):1575-6.
- (15) Saltz L. Epidermal growth factor receptor-negative colorectal cancer: is there truly such an entity? Clin Colorectal Cancer 2005 Nov;5 Suppl 2:S98-100.