

Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering MEDICINSK TEKNOLOGIVURDERING AF KRÆFTLÆGEMIDLER

TRASTUZUMAB (HERCEPTIN) SOM ADJVERENDE BEHANDLING AF TIDLIG BRYSTKRÆFT EFTER KIRURGISK BEHANDLING

MEDICINSK TEKNOLOGIVURDERING AF KRÆFTLÆGEMIDLER
2. ÅRG. – NR. 2 – SEPTEMBER 2006

Sammenfatning

- brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder, og har høj dødelighed
- trastuzumab er indiceret som adjuverende behandling af HER2+ tidlig brystkræft som forebyggende middel mod tilbagefald efter kirurgisk behandling
- udover influenzalignende symptomer efter behandling, kan der opstå alvorlige bivirkninger i form af hjertetoksicitet og kræver jævnlig monitorering
- behandlingen reducerer risikoen for tilbagefald
- årligt vil ca. 347 patienter være omfattet af indikationen
- to publikationer med resultater fra fase III studier inkluderende godt 3300 patienter i hver ligger bag markedsføringstilladelsen
- behandlingen resulterer i øget behov for rum og personale på behandlingsstederne
- samlede årlige udgifter pr. patient er ca. 344.409 kr. ved 12 mdrs. behandling
- med 347 patienter vil samlede årlige udgifter blive ca. 119,5 mio. kr.
- når de indirekte omkostninger medregnes, så er omkostningseffektforholdet ca. 100.000 kr. pr. vundet leveår, hvis de ikke medregnes, så er omkostningseffektforholdet ca. 250.000 kr. pr. vundet leveår.

Sygdommen

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder med godt 4.000 nye tilfælde registreret i 2003 og årsag til godt 1.300 dødsfald årligt. Sygdommen rammer flest kvinder i alderen fra 50 – 70 år [1]. Behandling af brystkræft sker først ved operation, hvor knuden eller hele brystet fjernes. De få undtagelser herfra skyldes, at kvinden ikke ønsker eller tåler operation, eller at sygdommen er meget fremskreden, når den opdages. Afhængig af sygdomsstadiet gives ofte strålebehandling eller medicinsk behandling efter operationen. Patienter med høj risiko for recidiv anbefales efter internationale rekommandationer adjuverende behandling [2]. Behandlingen består af kemoterapi og/eller anti-hormon behandling. Den medicinske behandling har til formål at nedsætte risikoen for, at sygdommen vender tilbage. Patienter med lav risiko for recidiv har ikke fået tilbudt medicinsk behandling efter operation. For nylig er det internationalt anbefalet, at patienter med human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2-positiv) skal inkluderes i definitionen af højrisikopatienter. Det diskuteres, hvorvidt dette også gælder patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft.

Lægemidlet

Det aktive indholdsstof i Herceptin, trastuzumab, er et humaniseret monoklonalt antistof, som binder sig til et transmembrant protein, der er forbundet med HER2.

© 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 87-7676-347-1 (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

Det har vist sig at hæmme vækst af tumorceller med høj HER2. Den godkendte indikation er behandling af patienter med tidlig og metastatisk brystkræft med overekspression af HER2. Behandlingen består enten i enkeltstofbehandling til patienter, der har fået mindst to kemoterapiregimer eller i kombination med paclitaxel til patienter, der har modtaget mindst to kemoterapiregimer, eller i kombination med paclitaxel eller docetaxel. Trastuzumab gives intravenøst første gang over 90 min. og efterfølgende gange over 30 min. en gang ugentlig [3].

Patientgrundlaget

For at opfylde kriteriet for at få tilbudt trastuzumab skal forskellige forhold være opfyldt, bl.a. skal kræftcellerne være stærkt HER2-positiv [3] og patienten under 70 år [4]. Årligt vil ca. 347 patienter være egnet til at få tilbudt adjuverende behandling med trastuzumab. For nærmere redegørelse for udvælgelse af patientgrundlaget henvises til det sundhedsøkonomiske notat (bilag).

Bivirkninger registreret ved tidlig brystkræft

Siden trastuzumab blev godkendt i august 2000 til behandling af metastatisk brystkræft har det været kendt, at de vigtigste bivirkninger består i influenzalignende symptomer i forbindelse med første infusion, allergiske reaktioner, øget risiko for hjerterinsufficiens, og meget sjældent svær og dødelig forløbende påvirkning af lungefunktionen.

Der er ikke fundet kvalitative forskelle i bivirkningsprofilen, når trastuzumab bruges til behandling af tidlig brystkræft. I HERA-studiet sås svær hjerterinsufficiens hos 0,5% og fald i pumpefunktionen, LVEF (venstre hjertereventrikels uddrivningsfraktion) hos 7% [5]. I de amerikanske studier var forekomsten af svær hjerterinsufficiens eller død af kardiale årsager hhv. 4,1% og 2,9%. I disse studier sås også sjældne tilfælde af dødeligt forløbende interstitiel pneumonitis [6]. Producenten af trastuzumab (Herceptin) udsendte advarsel om den asymptomatiske, men klinisk påviselige hjertepåvirkning, kardiotoxicitet, som fandtes i omtalte studier [7].

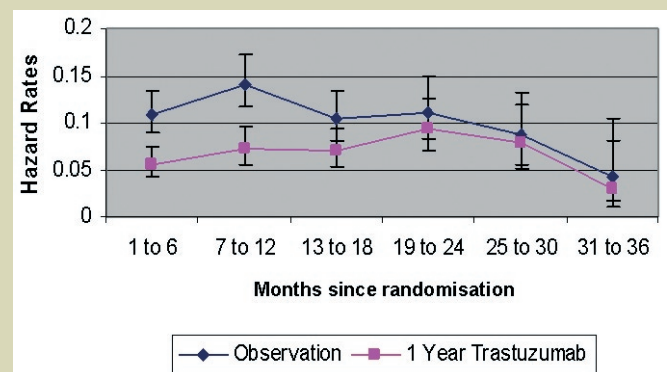
Et nypubliceret studie (sept. 2006) har vurderet incidensen af hjerterinsufficiens hos patienter behandlet med trastuzumab i mindst et år (11,8 – 79,0 mdr.) [8]. Journaler fra 173 patienter blev gennemgået retrospektivt. I alt 28% af patienterne havde klinisk påviselig påvirkning af hjertet, 84% heraf var <60 år. De relaterede hjerte-bivirkninger forekom for 73% af patienterne inden for den første periode af behandling (median 7,8 mdr.). Fordelingen var, at 1,7% havde asymptomatisk fald i pumpefunktionen, 15,6% havde grad 2 hjertepåvirkning og 10,9% havde grad 3. Hos enkelte (3 patienter) forsvandt symptomerne ikke efter ophør med trastuzumab og behandling af hjerterinsufficiensen og en døde [8].

Evidensen for lægemidlet

Der er publiceret to artikler med resultater af interim analyser fra fase III studier vedrørende trastuzumab anvendt i behandlingen af HER2-positiv tidlig brystkræft [5,6].

Den ene artikel beskriver resultaterne af et internationalt multicenter placebo-kontrolleret studie som inkluderede i alt 3387, der blev randomiseret til to grupper på henholdsvis 1694 og 1693 patienter (HERA-studiet) [5]. Behandlingsgruppen blev delt i to, hvoraf den ene fulgtes i ét år og den anden i to år. Der er resultater for behandlingsvarigheden på et år, og resultater med to-års median opfølgning blev præsenteret på ASCO 2006. Behandlingen startede henholdsvis seks og syv uger efter operation, afsluttet radio-terapi eller kemoterapi. Alle patienter havde HER2-positiv tumor bekræftet ved immunohistokemisk analyse. Efter et år havde der i behandlingsgruppen været 127 hændelser mod 220 i kontrolgruppen. Behandlingsgruppen havde levet længere uden tilbagefald af sygdom. Der var ingen signifikant forskel på dødeligheden mellem de to grupper. I alt 8,5% fik seponeret behandlingen. Årsagen hertil var ikke tilbagefald, men skyldtes hovedsageligt bivirkninger samt afvisning af fortsat behandling [5]. Efter to år var der fundet 321 begivenheder i kontrolgruppen mod 218 i trastuzumab gruppen (OR 0,68) (ASCO præsentation).

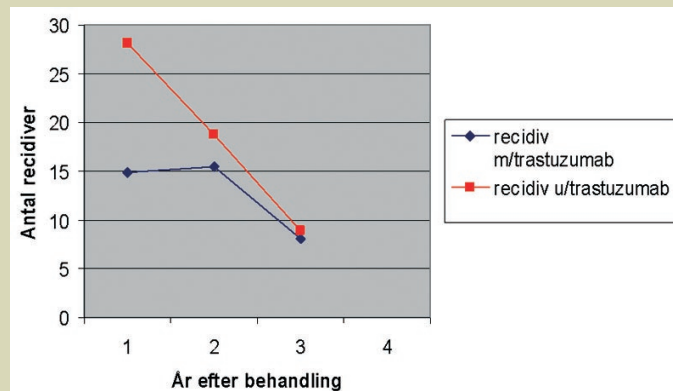
Den anden artikel omhandler to amerikanske studier, hvis resultater er rapporteret sammen. Studierne løb over fire år med en median follow up på to år og inkluderede 3351 patienter fra forskellige institutioner [6]. Her fik behandlingsgruppen (1672 patienter) trastuzumab lagt oven i den kemoterapi som kontrolgruppen også modtog (doxorubicin, cyclophosphamide og paclitaxel). Behandlingsgruppen havde signifikant længere sygdomsfri overlevelse og tid indtil tilbagefald eller forekomst af anden tumor i forhold til kontrolgruppen (fig. 1). I behandlingsgruppen faldt 31,4% fra før 52 uger forårsaget af bl.a. tilbagefald (1,9%), nedsat LVEF (14,2 %), symptomer fra hjertefunktionen (4,7%) og andre bivirkninger eller død (2,3%) samt afvisning af fortsat behandling (6,0%) [6].



Figur 1. Resultater præsenteret på ASCO 2006 fra HERA-studiet. 3 års opfølgning af 1 års behandling med trastuzumab.

Resultater fra HERA-studiet (hvor danske patienter har deltaget) præsenteret i figur 1 viste mindre effekt end resultater fra de amerikanske studier. Den største effekt blev registreret de første to år og næsten ingen effekt det efterfølgende år.

Ved behandling med trastuzumab vil der opstå færre recidiver (fig. 2). Dette har stor betydning for patienterne, og påvirker både organisationen og økonomien i form af færre patienter, der skal behandles for et recidiv.



Figur 2. Estimeret antal årlige recidiver med og uden adjuverende behandling med trastuzumab blandt danske patienter (HERA-studiet) [5].

Patientperspektiver

Ved indførelse af adjuverende behandling til patienter med tidlig brystkræft skal fordelene overvejes i forhold til mulige risici samt utilsigtede bivirkninger, og patienten skal være så velinformeret, at denne kan tage et velovervejet valg. Der er her tale om en patientgruppe med høj risiko for tilbagefald. Alligevel bør der tages stilling til den etiske problemstilling forbundet med at give et lægemiddel med alvorlige bivirkninger til potentielt raske kvinder i en yngre aldersgruppe. Der er ingen follow up over mere end fire år og i den ene artikel er der ikke påvist bedre overlevelse [5]. Fordele ved dette lægemiddel er, at patienten kan leve længere uden tilbagefald af sygdommen, og måske helt undgå tilbagefald. Hvis der ikke opstår tilbagefald så vil patienten, efter et års behandling, overgå til årlig kontrol i op til 10 år, hvilket er standard for kontrolbesøg efter sygdomsbehandling.

Ulemper ved behandlingen er den lange behandlingstid, hvor den mulig raske patient jævnligt skal til både behandling og kontrol, med tilhørende mulig bekymring og angst. Behandling og kontrol kan ikke altid foregå samme sted, da MUGA'er ikke kan udføres på alle klinisk fysiologiske afdelinger, og vil således betyde at patienten skal bruge tid på at køre til forskellige steder. Derudover er de nævnte risici for bivirkninger, hvoraf nogle er alvorlige. Trods den systemiske sygdomskontrol beskytter trastuzumab ikke mod recidiv i centralnervesystemet.

Organisation

Organisatorisk bliver den største udfordring i forhold til at tilbyde forbyggende behandling med trastuzumab at sikre den nødvendige personalemæssige og fysiske kapacitet. Trastuzumab gives intravenøst, og den samlede behandling løber over 1 år og er ganske tidskrævende. Behandlingen tager første gang 90 min. med fire en halv timers overvågning og efterfølgende behandlinger tager 30 min. med halvanden times overvågning. Dette medfører, at der på visse afdelinger bliver behov for en udvidelse af den fysiske og personalemæssige kapacitet. Det skønnes, at der vil være en vækst på 20.750 infusioner over en 4-årig periode som følge af den udvidede indikation for trastuzumab, hvilket kræver øget fysisk ambulatoriekapacitet. Samtidig skønnes behandlingen at kræve øgede personaleressourcer i størrelsesordenen 13,4 sygeplejerskeårsværk, 1,7 lægeårsværk og 3,4 sekretærårsværk det første år.

Behandlingen kan foregå decentralt på alle de afdelinger som allerede foretager medicinsk behandling af brystkræft. Der kræves ikke yderligere uddannelsesaktiviteter, da behandlingen er relativt simpel og udelukkende er en udvidelse af en eksisterende indikation.

Behandlingen lægger ligeledes beslag på ressourcer i de diagnostiske afdelinger. Patologiske afdelinger skal teste alle brystopererede patienter <70 år for HER2-status, mens de klinisk fysiologiske/neuklearmedicinske afdelinger skal foretage løbende billeddiagnostisk monitorering af hjertepåvirkning (6 skanninger pr. patient). Bedste undersøgelsesmetode til denne monitorering er MUGA-scanninger (isotopkardiografi), der ikke i øjeblikket kan udføres alle steder.

For yderligere redegørelse henvises til det sundhedsøkonomiske notat (bilag).

Økonomi

Medicin- og behandlingsafledte omkostninger

Den forebyggende behandling med trastuzumab består af 17 intravenøse behandlinger. Et hætteglas med 150 mg trastuzumab koster 4.650 kr. (kilde: Roche). Tages udgangspunkt i en gennemsnitspatient på 70 kg, skal der bruges 7.280 mg trastuzumab, hvilket svarer til 14,5 hætteglas, der er dog taget udgangspunkt i et forbrug på 15 hætteglas pr. patient, dvs. 232.500 kr. til trastuzumab.

Pga. manglende retvisende takst for selve infusionen og den efterfølgende observation, har den kliniske gruppe vurderet, at ressourceforbruget rimeligvis kan sammenlignes med en blodtransfusion, som inkl. besøgstakst fastsættes til 3.553 kr., dvs. 60.401 kr. for et forløb. Observationstiden er 4½ time første gang og de efterfølgende gange 1½ time.

Udover infusionerne gennemføres 6 MUGA-skanninger pr. patient med henblik på undersøgelse af hjertets pumpefunktion. Undersøgelsen (PG14F) takseres til 2.380 kr. + besøgstakst på 1.360 kr., i alt 22.440 kr. pr. patient pr. år [9].

Efter selve behandlingsforløbet skal patienten til undersøgelse hvert halve år i fire år. Herefter en gang hvert år i yderligere fem år, og der gennemføres MUGA-skanning årligt i to år samt efter femte år. Opfølgende undersøgelser takseres til en besøgstakst på 1.360 kr. Samlet set kan efterbehandlingsforløbet opgøres til 25.269 kr.

De samlede behandlingsomkostninger pr. forebyggende forløb beløber sig dermed i gennemsnit til ca. 344.409 kr. – eller 119,5 mio. kr. for 347 patienter om året.

Besparelser

Ved indførelse af trastuzumab vil der opnås besparelser i form af færre recidiver (figur 2). Behandlingen af et recidiv (kemoterapi, skanninger m.m.) er ganske omfattende, hvorfor færre recidiver er forbundet med en ikke ubetydelig besparelse. Er patienten tidligere behandlet med trastuzumab tilbydes dette ikke igen. Omkostningerne forbundet med behandling af et gennemsnits recidiv for en patient, der tidligere er behandlet med trastuzumab, beløber sig til 357.371 kr. – og til 638.580 kr. hvis patienten ikke tidligere er blevet behandlet med trastuzumab.

Indirekte omkostninger

I forbindelse med sygdom og død er der et produktionsstab, der opgøres som indirekte omkostninger. Med udgangspunkt i HERA-studiet opgøres de indirekte omkostninger ved behandling med trastuzumab til at reduceres med ca. 57 mio.kr. svarende til 165.000 kr. pr. forebyggende behandling [5].

Cost-effectiveness

Direkte nettoomkostninger ved den forebyggende behandling kan opgøres til 95,3 mio. kr. (HERA-studiet) [5]. Hvis de indirekte omkostninger ikke medregnes, så er omkostningseffektratioen ca. 250.000 kr. pr. vundet leveår, og hvis de indirekte omkostninger medregnes, så er omkostningseffektratioen ca. 100.000 kr. pr. vundet leveår.

For yderligere redegørelse henvises til det sundhedsøkonomiske notat (bilag).

Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Informatik og Sundhedsdata. 2005; Available at: http://www.sst.dk/Informatik_og_sundhedsdata.aspx?lang=da. Accessed 11/25, 2005.
2. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 2003 Sep 1;21(17):3357-3365.
3. European Medicines Agency. Herceptin - European Public Assessment Report (EPAR). 2005; Available at: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/herceptin/herceptin.htm>. Accessed 11/25, 2005.
4. Danish Breast Cancer Group. Retningslinier for medicinsk behandling. 2004; Available at: <http://www.dbcg.dk/PDF%20Filer/Retningslinier-04%20medicinsk%20behandling.pdf>. Accessed 11/28, 2005.
5. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 2005 Oct 20;353(16):1659-1672.
6. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 2005 Oct 20;353(16):1673-1684.
7. Genentech. Full Prescribing Information. 2005; Available at: <http://www.gene.com/gene/products/information/oncology/herceptin/insert.jsp#warnings>. Accessed 11/25, 2005.
8. Guarneri V, Lenihan DJ, Durand J, Broglio K, Hess KR, Michaud LB, et al. Long-term Cardiac Tolerability of Trastuzumab in Metastatic Breast Cancer: The M.D. Anderson Cancer Center Experience. *J Clin Oncol* 2006 September 1;24(25)
9. Sundhedsstyrelsen. DAGS takster. 2006.; Available at: http://www.sst.dk/Planlaegning_og_behandling/DRG. Accessed 02/13, 2006.

Sundhedsøkonomisk notat om trastuzumab (Herceptin)

Analysen af trastuzumab findes i en foreløbig version fra november 2005. Denne opdaterede version er udarbejdet på baggrund af, at der maj 2006 blev givet markedsføringstilladelse for forebyggende behandling med Trastuzumab efter kirurgisk behandling for tidlig brystkræft.

1. Lægemidlet trastuzumab

Mange kvinder overlever brystkræft, men nogle får tilbagefald (recidiv). Ved recidiv er der en række behandlingsmuligheder, fx antihormonbehandling, kemoterapi, bisfosfonater, ligesom nogle kvinder kan behandles med trastuzumab. Disse behandlinger kan ofte bremse sygdommen for en tid, og hos nogle kvinder kan behandling med stoffet trastuzumab have en ekstra gavnlig effekt. Recidiverende brystkræft er dog uhelbredelig og resulterer oftest i tidlig død.

Trastuzumab er det aktive stof i handelsvaren Herceptin og har siden 2000 været godkendt som pallierende behandling af metastaserende HER2-positiv¹ brystkræft ved tilbagefald efter operation. Trastuzumab er således ikke et nyt lægemiddel, men nye studier har vist, at brugen af præparatet som adjuverende behandling (kombinationsbehandling til kemoterapi) af nyopererede patienter med HER2-positiv brystkræft kan forebygge ca. halvdelen af alle recidiver i at opstå, og heri ligger den nye indikation. Da levetiden i tilfælde af recidiv sjældent er mere end nogle få år, er forebyggelse af recidiv et meget vigtigt behandlingsmål.

2. Den årlige danske patientpopulation

En vurdering af de økonomiske konsekvenser af at føje trastuzumab til gruppen af standardbehandlinger ved adjuverende behandling hos patienter med HER2-positiv brystkræft i tidligt stadie, er meget afhængig af, hvor mange patienter, der opfylder kriterierne for behandling. Derfor afgrænses først antallet af kvinder, derefter andelen med HER2-positiv brystkræft, og endelig afgrænses populationen i forhold til mere specifikke patientkarakteristika som alder, intolerance for kemoterapi mm.

Nedenstående tabel 1 viser aldersfordelingen i absolutte tal af brystkræfttilfælde i Danmark i 2003 fordelt på alder i 5 års intervaller.

Tabel 1. Brystkræft i Danmark fordelt på alder i 5 års intervaller

Alder	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70+
Antal brystkræfttilfælde	1	10	44	118	198	361	461	594	515	513	1.183

Kilde: Sundhedsstyrelsen, 2003-data.

¹ HER2-positiv brystkræft er en særlig aggressiv kræfttype, hvor kræftcellerne indeholder store mængder af proteinet HER2. Ca. 20 % procent af alle tilfælde af brystkræft er af typen HER2+.

I Danmark anbefales adjuverende (forebyggende) kemoterapi (og dermed potentielt også Herceptin) til patienter under 70 år, som er i højrisikogruppe (ca. 85 % af brystopererede stratificeres til højrisikogruppen). Undtaget er dog postmenopausale patienter med hormonreceptorpositiv brystkræft (ca. 75 % af brystkræfttilfælde er hormonreceptorpositive). Den danske brystkræftgruppe DBCG har for nylig anbefalet, at gruppen af hormonreceptorpositive højrisikopatienter, som ikke anbefales adjuverende kemoterapi, begrænses til patienter over 60 år (forebyggende kemoterapi for patienter over 70 år med brystkræft anbefales ikke i Danmark (1), og da trastuzumab indgår som en kombinationsbehandling til kemoterapi, er behandling med dette præparat ikke relevant for patienter over 70 år. Af disse vil dog kun 85 % af patienterne i praksis være kandidater til kemoterapi, og da effekten af kemoterapi endvidere er afhængig af alder, vil alene de ca. 25 % af patienterne, der er mellem 60 og 70 år og hvis kræft er receptor negativ, blive tilbudt kemoterapi (kilde: overlæge, dr.med. Michael Andersson, Rigshospitalet). Således er bruttopopulationen ca. $1737 \text{ patienter} (0,85 \cdot (1787 + (0,25 \cdot 1028)))$. Erfaringen fra de danske studier, som ligger helt på linie med erfaringer fra udenlandske studier, er endvidere, at 27 % af brystkræfttilfældene er af typen HER2-positiv brystkræft, som er den type behandlingen med trastuzumab er rettet i mod. Blandt disse vil et ukendt antal dog ikke være egnet til behandling med trastuzumab på grund af hjertesygdom med nedsat LVEF mv., ligesom omkring 10 % af de HER2-positiv patienter allerede vil have fået recidiv, før den primære behandling mod brystkræft er afsluttet, hvorfor de allerede efter den eksisterende praksis vil blive anbefalet behandling med trastuzumab. Samlet set vurderes det, at 20 % af bruttopopulationen således er egnede til behandling med trastuzumab. På baggrund af ovenstående fremkommer et estimat for, at der årligt er 347 kandidater til adjuverende trastuzumab behandling i Danmark ($1737 \times 0,2$).

Fra januar 2006 til den 22. juni 2006 er der i Danmark blevet igangsat forbyggende behandling med trastuzumab på i alt 148 patienter. Hvor retvisende dette tal er for den fremtidige efterspørgsel er dog uklart, da nogle amter først sent er kommet i gang med behandlingen, mens andre har behandlet flere patienter end de som protokollen egentlig har omfattet. Derfor tages der i de økonomiske beregninger udgangspunkt i de estimerede 347 patienter.

3. Effekt af behandlingen

Adjuverende behandling med trastuzumab efter operation for brystkræft er belyst i randomiserede studier, hvor behandlingen i kontrolgruppen uden trastuzumab af etiske grunde i alle studier er blevet stoppet før planlagt, da effekten var så markant, at denne hurtigere end planlagt viste sig at have udtalt statistisk signifikans.

Der er gennemført to forsøg med amerikanske patienter, som har været fulgt i op til 4 år og med medianopfølgning på 2 år. Her blev fundet en reduktion i risikoen for recidiv af hændelser, der omfatter recidiv af brystkræft, anden primær kræft eller død, på relativt 52 %, og 50 % når risikoen for fjernrecidiv vurderes. Der fandtes en øgning i frekvensen af kongestiv hjertesygdom fra ca. 1 % til 4 % (Edwards 2005). Hjerteproblemerne synes at være reversible ved ophør af behandling, men kræver at kardiotoxicitet monitoreres gennem målinger af venstre hjerteventrikels uddrivningsfraktion (LVEF). Dette sker almindeligvis ved hjælp af MUGA-scanninger.

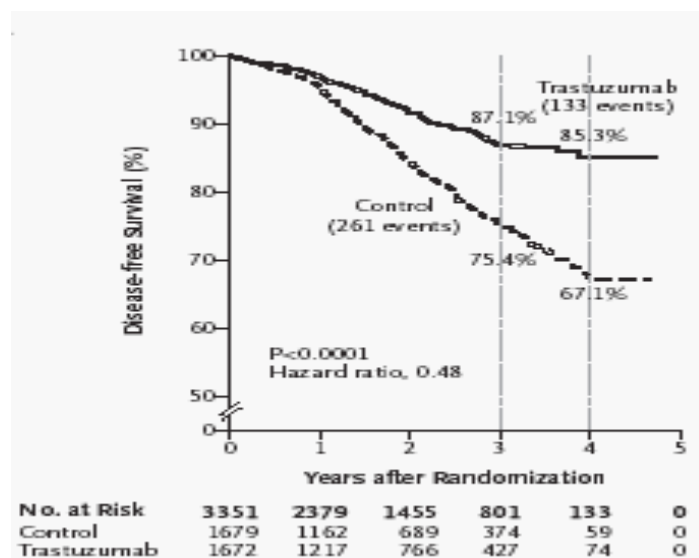
Ud over de amerikanske studier er der i 39 lande – bl.a. Danmark – udført det såkaldte HERA-studie (1), hvor patienter med tidlig HER2-positiv brystkræft har modtaget adjuverende kemoterapi (arten heraf bestemt af lokale retningslinier), og herefter randomiseret til kontrol eller 1 eller 2 års trastuzumab-behandling. Med en medianopfølgningstid på 1 år fandtes 220 begivenheder i kontrolgruppen og 127 i trastuzumab-gruppen (OR 0,58). Risikoen for hhv. recidiv og fjernrecidiv var reduceret med 46 % og 49 %. Også her var der et fald i LVEF (2 % i kontrolgruppen og 7 % i trastuzumab-gruppen). På ASCOT konferencen i 2006 er der endvidere blevet præsenteret resultater efter 2 års medianopfølgning, hvor der er fundet 321 begivenheder i kontrolgruppen og 218 i trastuzumab-gruppen (OR 0,68).

Både de amerikanske studier og HERA-studiet finder altså en væsentlig reduktion i risikoen for recidiv/sygdomsramt overlevelse. I de videre analyser baserer effekten i baseline sig på det amerikanske studie, da resultaterne fra HERA-studiet endnu ikke formelt er publiceret. Men da behandlingspraksis i HERA-studiet er tættere på den danske, og effekten ikke er helt ens, gennemføres der løbende en følsomhedsanalyse, hvor resultaterne fra HERA-studiet anvendes.

4. Effekt i leveår

I studierne måles effekten af trastuzumab primært i form af sygdomsfri overlevelse. Dette effektmål kombinerer overlevelse uden recidiv, død eller anden kræftsygdom (2). Fra de amerikanske studier findes en reduktion i antallet af recidiv i studiet med 4 års opfølgning, som henholdsvis gengives i figur 2 og tabel 2 nedenfor.

Figur 2. Periodiserede hændelser (3)



Tabel 2. Estimeret antal årlige hændelser i Danmark med og uden trastuzumab, Baseline

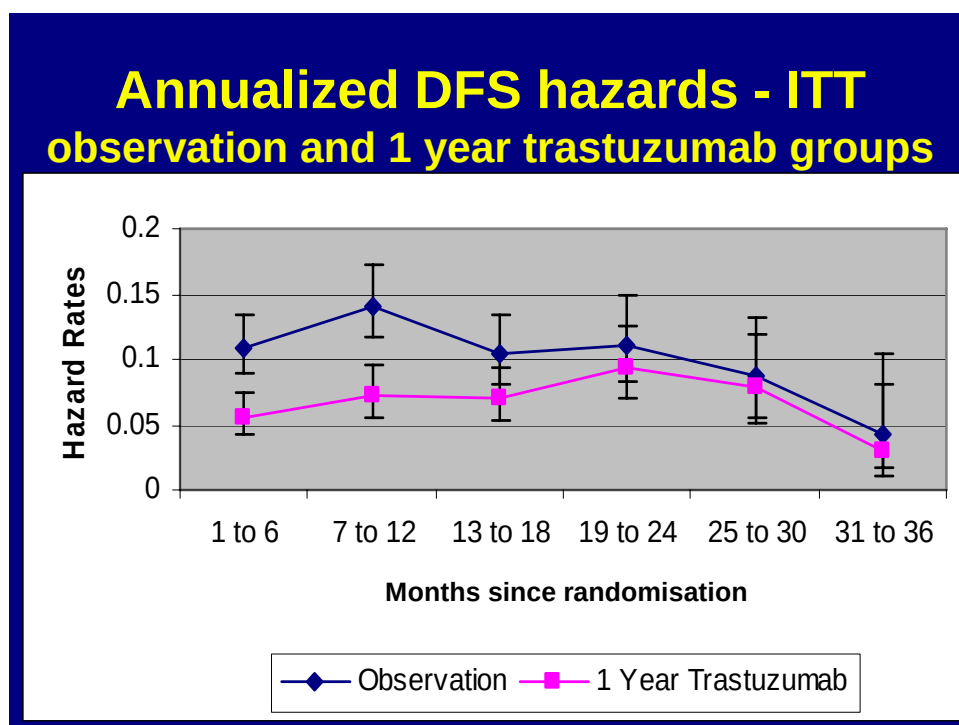
År	Andel uden hændelser med trastuzumab	Andel uden hændelser uden trastuzumab	Aggregeret antal hændelser med trastuzumab	Aggregeret antal hændelser uden trastuzumab	Aggregeret færre hændelser med trastuzumab	Årligt færre hændelser med trastuzumab
1*	97,0 %	96,0 %	10,4	13,9	3,5	3,5
2*	92,0 %	85,0 %	27,8	52,1	24,3	20,8
3	87,1 %	75,4 %	44,8	85,4	40,6	16,3
4	85,3 %	67,1 %	51,0	114,2	63,2	22,6

* Andelen af effekt efter 1 og 2 år er aflæst i figur 2, da den ikke er angivet i artiklen.

Som det ses af tabellen, er der i de amerikanske studier stadig en betydelig effekt af den forebyggende behandling 4 år efter at den er igangsat, hvorfor det er sandsynligt, at effekten i praksis er større end de 77 undgåede hændelser, som tabellen angiver. Da effekten kommer over tid, diskonteres denne med 3 %, hvorefter der er 49,0 hændelser ved behandling med trastuzumab og 108,7 hændelser uden behandling med trastuzumab – eller en forskel i effekt på 59,7 diskonterede hændelser.

Tages der udgangspunkt i de data, der er blevet præsenteret på ASCOT konferencen i 2006 om HERA-studiet, er effekten af behandlingen lidt mindre. Nedenstående PowerPoint billede fra præsentationen angiver effekten som risikoen for en event i hhv. kontrolgruppen og i gruppen der har fået forebyggende behandling med trastuzumab i et år. Som det kan ses af PowerPoint billedet findes i HERA-studiet primært en effekt de første to år, mens der ikke kan observeres nogen betydende effekt de efterfølgende år.

Billede 1. PowerPoint billedet fra Ascot 2006



Omregnes risiko fra HERA-studiet til antal hændelser fremkommer tabel 3, hvor det fremgår, at effekten målt i antal hændelser er noget mindre end i de amerikanske studier. Diskonteres som før, er der 54,3 hændelser ved behandling med trastuzumab og 78,6 hændelser uden behandling med trastuzumab – eller en forskel i effekt på 24,3 diskonterede hændelser.

Tabel 3. Estimeret antal årlige hændelser i Danmark med og uden trastuzumab, HERA

År	Andel uden hændelser med trastuzumab	Andel uden hændelser uden trastuzumab	Aggregeret antal hændelser med trastuzumab	Aggregeret antal hændelser uden trastuzumab	Aggregeret færre hændelser med trastuzumab	Årligt færre hændelser med trastuzumab
1	93,9 %	88,0 %	21,0	39,6	18,6	18,6
2	87,4 %	80,7 %	43,6	66,9	23,3	4,7
3	84,0 %	76,9 %	55,7	80,2	24,5	1,2

I sundhedsøkonomisk forstand er sygdomsfri overlevelse eller hændelser dog et relativt dårligt mål for effekten, da dette effektmål ikke er velegnet til sammenligninger med fx andre behandlinger. Forskellen i sygdomsfri overlevelse søges derfor konverteret til en forskel i leveår. Da effektstudierne af trastuzumab ikke har en tilstrækkelig lang opfølgningsperiode, kan forskellen i dødelighed ikke umiddelbart vurderes på baggrund af studierne. Derfor bliver der lavet en række antagelser om overlevelsen for patienter med hændelser og patienter uden hændelser. For gruppen der ikke har oplevet hændelse, antages det, at de følger overlevelsen for de patienter, der har recidiv ved HER2-positiv brystkræft (altså at det antages, at hændelsesfri overlevelse er lig recidivfri overlevelse).

Overlevelsen efter recidiv tager udgangspunkt i et studie, der vurderer effekten af behandling af HER2-positiv brystkræft efter recidiv (4). Af studiet fremgår, at trastuzumab givet i kombination med Docetaxel har en gavnlig effekt på overlevelse og recidivtilfælde sammenlignet med Docetaxel alene. Den samlede medianoverlevelse ved kombination af trastuzumab og kemoterapi er opgjort til 31,2 måneder og for kemoterapi alene til 22,7 måneder. I studiet er Kaplan-Meier kurverne rimeligt lineære, hvorfor der tages udgangspunkt i de mediane overlevelsesestimater i tilfælde af recidiv som estimat for den gennemsnitlige levetid. Da behandling med trastuzumab ikke er indiceret hos patienter, der allerede har fået forebyggende behandling med trastuzumab, bruges det korte levetidsestimat for en hændelse i trastuzumab gruppen, men det længere estimat anvendes ved en hændelse i gruppen, der ikke er blevet forebyggende behandlet med trastuzumab. Tilbagediskonteres effekterne med 3 %, og antages linearitet overlevelsen baseret på medianen, bliver overlevelsen henholdsvis 21,8 måneder (1,82 år) og 30,0 måneder (2,5 år).

For den sygdomsfri gruppe antages overlevelsen at følge den for kvinder i samme aldersgruppe. Der tages udgangspunkt i den estimerede restlevetid for kvinder i aldersgruppen, som diskonteres med 3 % (for at forsimple beregningerne antages det, at den gennemsnitlige restlevetid ingen spredning har i aldersgrupperne). Denne multipliceres med andelen af brystkræfttilfælde i aldersgrupperne (her antages recidiv at have ens odds ratio i aldersgrupperne). Dette giver så en forventet restlevetid i mangel på recidiv på 19,64 leveår. Beregningen er gengivet i tabel 4.

Tabel 4. Forventet gennemsnitlig restlevetid uden recidiv

	Restlevetid	Diskonteret restlevetid	Andel med brystkræft	Andel af brystkræft i forebyggende behandling med Herceptin	Leveår
22 år	58,45	27,82	0,04 %	0,05 %	0,01
27 år	53,54	26,88	0,36 %	0,49 %	0,13
32 år	48,62	25,79	1,56 %	2,15 %	0,56
37 år	43,75	24,46	4,19 %	5,77 %	1,41
42 år	38,93	23,13	7,03 %	9,69 %	2,24
47 år	34,23	21,59	12,82 %	17,66 %	3,81
52 år	29,7	19,77	16,38 %	22,55 %	4,46
57 år	25,31	17,82	21,10 %	29,06 %	5,18
62 år	21,1	15,7	18,29 %	6,30 %	0,99
67 år	17,11	13,43	18,22 %	6,27 %	0,84
					19,64

Kilde: Danmarks Statistik, Sundhedsstyrelsen og egne beregninger.

Det antages således, at der i gennemsnit tabes 17,14 diskonterede leveår ved en hændelse i gruppen, der ikke modtager forebyggende behandling med trastuzumab, og 17,82 leveår pr. hændelse i den gruppe, der får forebyggende behandling med trastuzumab (recidivet diskonteres tilbage til tiden 0).

Da det tidligere er estimeret, at der årligt er 49,0 hændelser i gruppen, der behandles med trastuzumab, og det samtidig vurderes, at hver hændelse betyder 17,82 tabte leveår, kan det beregnes, at der tabes 873 leveår på grund af hændelser, hvis der behandles med trastuzumab, mod 1.864 leveår hvis der ikke behandles med trastuzumab – eller en forskel på 990 leveår, svarende til 2,85 diskonterede leveår pr. behandlet patient i gennemsnit.

Tages i stedet udgangspunkt i effektdata fra HERA-studiet, hvor det er estimeret, at der årligt er 54,3 hændelser i gruppen, der behandles med trastuzumab, kan det beregnes, at der tabes 968 leveår på grund af hændelser, hvis der behandles med trastuzumab, mod 1.348 leveår hvis der ikke behandles med trastuzumab – eller en forskel på 380 leveår, svarende til 1,09 diskonterede leveår pr. behandlet patient i gennemsnit.

5. Omkostninger til forebyggende behandling med trastuzumab

For at målrette behandlingen med trastuzumab forudsættes det, at HER2-status er kendt, og det forudsætter igen, at alle patienter med brystkræft bliver testet. Dette sker almindeligvis ved en IHC-analyse, der koster 350 kr., i kombination med en FISH-test til 2.400 kr. (kilde: overlæge, dr.med. Birgitte Bruun Rasmussen). IHC vurderer, om tumoren er negativ eller muligt positiv, og erfaringen er, at 17 % positive af de uklare IHC test bliver verificeret endeligt ved en FISH-test. FISH-testen kan også anvendes alene, men denne strategi er væsentligt dyrere. Efter at behandling med trastuzumab er blevet et almindeligt tilbud, testes langt hovedparten af alle brystkræft patienter for HER2-status, men også før blev en del patienter testet af andre årsager. Så det marginale merforbrug af tests er vanskeligt at opgø-

re. Men hvis det som et maksimums estimat antages, at alle omkostninger til tests bør henføres til behandlingen med herceptin, er meromkostningen til tests ca. 1,3 mio. kr. eller 3.799 kr. per behandlet patient. I det samlede omkostningsbillede fylder omkostningerne til tests ikke det store, hvorfor usikkerheden om hvorvidt det er fx 80 eller de 100 % af omkostningerne der reelt bør henføres til behandling med herceptin ingen betydning har for de økonomiske konklusioner.

Den forebyggende behandling med trastuzumab består af 17 intravenøse behandlinger. Den første tager 90 minutter, hvor der gives 8 mg trastuzumab pr. kg legemsvægt, og de efterfølgende 16 behandlinger tager 30 minutter, hvor der gives 6 mg trastuzumab pr. kg legemsvægt. Et hætteglas med 150 mg trastuzumab koster 4.650 kr. (kilde: Roche). Tages udgangspunkt i en gennemsnitspatient på 70 kg, skal der bruges 7.280 mg trastuzumab, hvilket svarer til 14,5 hætteglas eller 227.850 kr. Dette forudsætter dog at der ikke forekommer spild. I praksis søges dette minimeret ved at anvende eventuelt overskydende trastuzumab til andre patienter, hvilket er muligt, hvis der er et relativt stort patientflow. En antagelse om absolut intet spild er dog optimistisk, hvorfor beregningerne tager udgangspunkt i et forbrug på 15 hætteglas pr. patient, dvs. 232.500 kr. til trastuzumab.

Det vurderes, at der ikke er en retvisende takst for selve infusionen og den efterfølgende observation. Observationstiden er 4½ time første gang og de efterfølgende gange 1½ time. Den kliniske gruppe vurderer, at infusionen af trastuzumab i ressourceforbrug rimeligvis kan sammenlignes med en blodtransfusion, som inkl. besøgstakst fastsættes til 3.553 kr., dvs. 60.401 kr. for et forløb.

Udover infusionerne gennemføres 6 MUGA-scanninger pr. patient med henblik på undersøgelse af hjertets pumpefunktion. Undersøgelsen klassificeres i DAGS-systemet som en angiografi (PG14F) og takseres til 2.380 kr. + besøgstakst på 1.360 kr., i alt 22.440 kr. pr. patient/år.

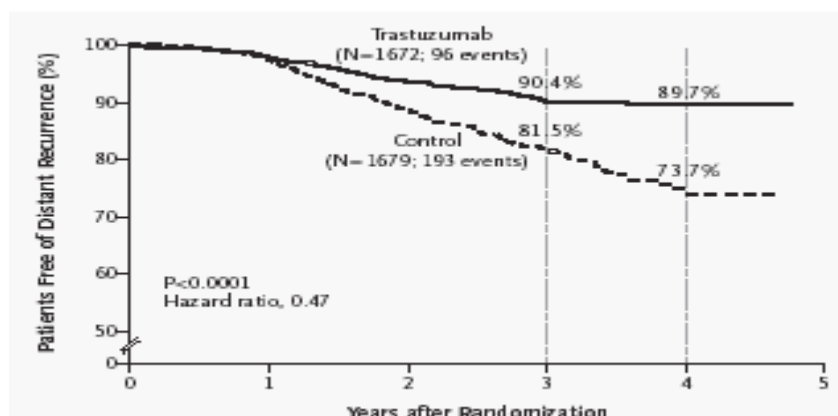
Efter selve behandlingsforløbet udføres anamnese og klinisk undersøgelse hvert halve år i fire år. Herefter en gang hvert år i yderligere 5 år, og der gennemføres MUGA-scanning årligt i 2 år samt efter 5 år. Anamnese og klinisk undersøgelse takseres til en besøgstakst på 1.360 kr. Samlet set, og tilbagediskonteret til tiden 0, kan efterbehandlingsforløbet således opgøres til 25.269 kr.

De samlede behandlingsomkostninger pr. forebyggende forløb beløber sig dermed i gennemsnit til ca. 344.409 kr. – eller 119,5 mio. kr. for 347 patienter om året.

6. Besparelser ved færre fjernrecidiv

Ved den forebyggende behandling med trastuzumab udgås en række hændelser, som tidligere nævnt dækker over recidiv, anden primær kræft eller død. Der vil være behandlingsomkostninger forbundet med alle tre events, men da der ikke findes data for hvilke typer af anden kræft, patienterne får, eller under hvilke omstændigheder patienterne dør, tages der af forsigtighedshensyn udgangspunkt i færre tilfælde af recidiv. I nedenstående figur 3 og tabel 5 opgøres antallet af estimerede færre recidiv (5) ved 347 forebyggende behandlinger med trastuzumab til ca. 56.

Figur 3. Periodiserede fjernrecidiv (6)



Tabel 5. Estimeret antal årlige fjernrecidiv i Danmark med og uden trastuzumab, baseline

År	Andel uden re- cidiv med trastuzumab	Andel uden re- cidiv uden trastuzumab	Aggregeret an- tal recidiv med trastuzumab i Danmark	Aggregeret an- tal årlige reci- div uden trastuzumab i Danmark	Nyt recidiv med behand- ling med trastuzumab	Nyt recidiv uden behand- ling uden trastuzumab
1*	98,0 %	98,0 %	7,0	7,0	7,0	7,0
2*	94,0 %	88,5 %	20,8	39,9	13,9	33,0
3	90,4 %	81,5 %	33,3	64,2	12,5	24,3
4	89,7 %	73,7 %	35,8	91,2	2,5	27,1

* Andelen for effekt efter 1 og 2 år er aflæst i figur 3, da den ikke er angivet i teksten.

Fra HERA-studiet er der ikke præsenteret data for antallet af fjernrecidiv, men som estimat antages, at 71 % (som er gennemsnittet i de amerikanske studier) af hændelserne er fjernrecidiv, og således fremkommer resultatet i tabel 6.

Tabel 6. Estimeret antal årlige fjernrecidiv, HERA-studiet

År	Nyt recidiv med behandling med trastuzumab	Nyt recidiv uden behandling uden trastuzumab
1	14,9	28,1
2	15,5	18,8
3	8,1	8,9

Behandlingen af recidiv er ganske omfattende, hvorfor færre recidiver er forbundet med en ikke ubetydelig besparelse. I det følgende skitseres et standard forløb, som formentlig underestimerer omkostningerne i forbindelse med et recidiv. Det skyldes, at patienterne, udover egentlig behandling, også vil have et ikke ubetydeligt sygehus- og medicinforbrug i forbindelse med behandling mod kvalme, smerter mv., som er typiske i et terminalt behandlingsforløb, men som kræver en egentlig registeranalyse at belyse nærmere, hvilket ikke er muligt inden for den givne tidsramme.

Almindeligvis vil patienter med HER2-positiv brystkræft, som ikke tidligere har modtaget trastuzumab og får tilbagefald, modtage pallierende behandling med kemoterapi (i Danmark typisk docetaxel) i kombination med trastuzumab, mens patienter, der tidligere er blevet behandlet med trastuzumab, vil blive behandlet

med fx docetaxel. Begge patienttyper behandles frem til eventuel forværring i tilstanden. Et studie af tid til progression efter recidiv ved kombinationsbehandling (her docetaxel + trastuzumab) fandt denne til ca. 12 måneder, mens den for docetaxel alene var ca. 6 måneder (4). Proceduren for behandlingen er identisk med den forebyggende behandling, og behandlingen med docetaxel i kombination med trastuzumab adskiller sig alene fra behandlingen med docetaxel i omkostningerne til trastuzumab inkl. opfølgning, da infusion sker samtidigt.

Docetaxel koster 7.856,35 kr. pr. hætteglas med 80 mg. Første gang bruges 100 mg pr. m² overflade (kilde: Sanofi Avenis) til en kvinde, som i gennemsnit har ca. 1,6 m² overflade (kilde: overlæge, dr.med. Michael Andersson, Rigshospitalet). Til de efterfølgende 16 behandlinger bruges 75 mg pr. m². Uden spild bruges således 16,25 hætteglas, og tages der udgangspunkt i 17 hætteglas, beløber omkostningerne til Taxotere sig til 133.558 kr.

I behandlingsforløbet vil der også blive gennemført en række røntgenundersøgelser. Den typiske patient får 12 CT-scanninger og 12 røntgenundersøgelser af thorax. De to undersøgelser foretages samtidig. Besøgstaksten er 1.360 kr.; en CT-scanning takseres til 1.530 kr. og en almindelig røntgenundersøgelse til 722 kr., dvs. i alt 43.344 kr. til undersøgelser. Således kan 1. liniebehandling ved et recidiv opgøres til 492.243 kr., hvis patienten ikke tidligere er blevet behandlet med trastuzumab, og 237.303 kr. hvis patienten tidligere er blevet behandlet med trastuzumab.

Cirka 2/3 af patienterne vil efterfølgende modtage 2. liniebehandling, som normalt indebærer 4 måneders behandling med Vinorelbine, hvortil der medgår 8 ambulante besøg. DAGS-systemet klassificerer dette som simpel kemoterapi, der takseres til 3.808 kr. + besøgstakst på 1.360 kr. – eller 41.344 kr. for et forløb (kilde: overlæge, dr.med. Michael Andersson, Rigshospitalet).

Heraf vil yderligere ca. 2/3 af patienterne få 3. liniekemoterapi med Capecitabin (Xeloda) dagligt i 14 dage hver 3. uge, hvortil medgår ca. 9 ambulante besøg. Behandlingen takseres ligeledes som simpel kemoterapi og beløber sig til 46.412 kr. i DAGS-systemet (kilde: overlæge, dr.med. Michael Andersson, Rigshospitalet).

Endvidere vil 50 % af patienterne med recidiv få knoglemetastaser, hvor de skal have 2 års behandling med bisfosfonater – enten med Zometa (injektion) eller Bondronat (tablet). Derudover får hver patient minimum 6 strålebehandlinger – alene disse beløber sig i DRG-systemet til 143.756 kr. (DRG2704). Omkostninger til bisfosfonater udelades fra omkostningsopgørelsen, da de er svære at opgøre på grund af variationer i produkt og forbrug (kilde: overlæge, dr.med. Michael Andersson, Rigshospitalet).

Konservativt opgjort beløber et gennemsnits recidiv for en patient, der tidligere er behandlet med trastuzumab, sig til således til 357.371 kr. – og 638.580 kr. hvis patienten ikke tidligere er blevet behandlet med trastuzumab. Tabel 7 illustrerer omkostningerne over tid i de to mulige scenarier.

Tabel 7. Estimerede årlige omkostninger ved fjernrecidiv i Danmark med og uden trastuzumab, baseline

År	Nyt recidiv med behandling med trastuzumab	Nyt recidiv uden behandling med trastuzumab	Årlige omk. til behandling af recidiv uden forebyggende trastuzumab	Årlige omk. til behandling af recidiv uden forebyggende trastuzumab	Forskel i årlige omkostninger til behandling af recidiv	Diskonteret forskel årlige omkostninger til behandling af recidiv (3 %)
1	7,0	7,0	2.491.881	4.452.699	1.960.818	1.960.818
2	13,9	33,0	4.954.446	21.058.647	16.104.201	15.635.147
3	12,5	24,3	4.456.070	15.505.870	11.049.800	10.415.496
4	2,5	27,1	879.487	17.286.949	16.407.462	15.015.152
Sum						43.026.613

I tabel 8 gennemføres samme beregninger med de antagelser, der var knyttet til tabel 6, for HERA-studiet.

Tabel 8. Estimerede årlige omkostninger ved fjernrecidiv i Danmark med og uden trastuzumab, HERA

År	Nyt recidiv med behandling med trastuzumab	Nyt recidiv uden behandling med trastuzumab	Årlige omkostninger til behandling af recidiv uden forebyggende trastuzumab	Årlige omkostninger til behandling af recidiv uden forebyggende trastuzumab	Forskel i årlige omkostninger til behandling af recidiv	Diskonteret forskel årlige omkostninger til behandling af recidiv (3 %)
1	14,9	28,1	5.324.828	17.944.098	12.619.270	12.619.270
2	15,5	18,8	5.539.251	12.005.304	6.466.054	6.277.722
3	8,1	8,9	0,0	5.683.362	5.683.362	5.357.114
Sum						24.254.106

Udover de allerede opgjorte omkostninger vil der være et ikke ubetydeligt forbrug af relaterede stationære indlæggelser, ambulante besøg, billeddiagnostik, laboratorieundersøgelser, hospice mv., som er vanskeligt at opgøre præcist uden at foretage registerbaseret dataindsamling.

I forbindelse med en senere evaluering af fase 4-studiet vil der være mulighed for yderligere analyser af ressourceforbruget. Således vurderes det, at især opgørelsen af omkostningerne ved recidivbehandling stiller den forebyggende behandling med trastuzumab konservativt i forhold til alternativet uden behandling.

7. Indirekte omkostninger

De indirekte omkostninger udtrykker det produktionstab, der er forbundet med sygdom eller død. Ifølge de danske retningslinier estimeres disse omkostninger ved hjælp af humankapitalmetoden, som opgør værdien af det arbejde, en person ville have udført, såfremt sygdommen eller dødsfaldet var undgået eller udskudt. Ved opgørelse af de indirekte omkostninger tages udgangspunkt i den forbigående lønindkomst, som tilbagediskonteres til tiden 0 med 3 % diskonteringsrente. Den årlige gennemsnitlige lønindkomst sættes i forhold til aldersprofilen for bryst-

kræft, og det antages, at kvinden i tilfælde af et recidiv ikke vil blive erhvervsaktiv igen (antagelsen begrundes i den korte restlevetid i tilfælde af recidiv). Dermed kan de indirekte omkostninger pr. recidiv, jf. tabel 9, opgøres til ca. 2,4 mio. kr. (ud fra den antagelse, at hændelsen sker 2 år efter konstateret brystkræft).

Tabel 9. Forventede gennemsnitlige indirekte omkostninger pr. recidiv

	Andel i brystkræft i forebyggende behandling med Herceptin	Gennemsnitlig lønindkomst i restlevetid – kvinder ved konstatering af brystkræft	Gennemsnitlig lønindkomst i restlevetid ved recidiv 2 år efter brystkræft	Gennemsnitlige indirekte omkostninger pr. recidiv
24 år	0,05 %	5.159.948	5.238.512	2.619
29 år	0,49 %	5.272.353	5.213.286	25.545
34 år	2,15 %	5.047.401	4.906.913	105.499
39 år	5,77 %	4.649.490	4.456.448	257.137
43 år	9,69 %	4.129.100	3.883.989	376.359
49 år	17,66 %	3.478.536	3.185.631	562.582
54 år	22,55 %	2.722.177	2.400.897	541.402
57 år	29,06 %	1.898.519	1.544.699	448.890
62 år	6,30 %	976.101	590.469	37.200
67 år	6,27 %	89.515	0	0
Sum				2.357.232

Kilde: Danmarks Statistik og egne beregninger.

Tages der udgangspunkt i de 59,7 estimerede antal færre hændelser ved behandling med trastuzumab, kan det, jf. tabel 7 i baseline, opgøres, at de årlige indirekte omkostninger ved forebyggende behandling med trastuzumab kan reduceres med ca. 141 mio. kr. eller ca. 406 tusinde kr. pr. forebyggende behandling. Tages der udgangspunkt i HERA-studiet kan de årlige indirekte omkostninger ved forebyggende behandling med trastuzumab reduceres med ca. 57 mio. kr. eller ca. 165 tusinde kr. pr. forebyggende behandling.

8. Cost-effectiveness

De samlede direkte nettoomkostninger ved forebyggende behandling med trastuzumab kan i baseline opgøres til 76,5 mio. kr. (119,5 - 43,0). Medregnes de indirekte omkostninger, er den forebyggende behandling både bedre og omkostningsbesparende, hvorfor forebyggende behandling med trastuzumab dominerer fravær af forebyggelse.

Selv hvis de indirekte omkostninger ikke medregnes, så er omkostningseffektforholdet ca. 77 tusinde kroner pr. pr. vundet leveår (76,5 mio. kr./990 leveår), hvilket almindeligvis betragtes som omkostningseffektivt.

Tages der udgangspunkt i HERA-studiet, er de samlede direkte nettoomkostninger ved forebyggende behandling 95,3 mio. kr. (119,5 – 24,3). Medregnes de indirekte omkostninger, er de samlede nettoomkostninger ved forebyggende behandling 38 mio. kr. Tilsvarende er direkte omkostninger per vundet leveår ca. 250 tusinde kroner, og 100 tusinde kroner per vundet leveår når beregningen også inkludere de indirekte omkostninger. Der findes ikke i Danmark en officiel grænse, hvor meget et vundet leveår ”må” koste i sundhedsvæsen, men sundhedsøkonomer re-

fererer ofte til det engelske NICE, som i nogle sammenhænge har anvendt et beløb svarende til ca. 300.000 kr. Ses beregningerne i det lys, er behandlingen med trastuzumab også omkostningseffektiv, når de baseres på data fra HERA-studiet, om end resultaterne fra dette studie ikke er helt så klare som resultaterne fra de amerikanske studier.

Der er i beregningerne foretaget en række antagelser og forsimplinger, men de økonomiske beregninger vurderes som robuste. Den eneste betydende parameter ud over resultaterne fra studierne, er antagelsen om, at patienter der ikke får recidiv følger overlevelseskurven for baggrundsbefolkningen. Beregningerne vurderes ellers som konservative.

9. Organisation

Trastuzumab gives intravenøst, og den samlede behandling varer 1 år og er ganske tidskrævende. Den første af de i alt 17 behandlinger tager 90 minutter, og derefter skal patienten overvåges i 4½ time med henblik på eventuelle bivirkninger. Ved de efterfølgende 16 behandlinger gives trastuzumab intravenøst over 30 minutter, og her skal patienten efterfølgende overvåges i 1½ time. Det omfattende og tidskrævende behandlingsforløb betyder, at der på visse afdelinger kræves en udvidelse af den fysiske og personalemæssige kapacitet.

Det er ikke kun onkologiske afdelinger, der vil blive berørt af indførelse af behandling med trastuzumab. Patologiske afdelinger vil blive berørt som følge af, at alle brystopererede patienter skal testes for HER2-status, og radiologiske og klinisk fysiologiske afdelinger vil blive berørt, fordi der kræves løbende billeddiagnostik, herunder monitorering af kardiotoxicitet.

Organisatorisk bliver den største primære udfordring, i forhold til at tilbyde forbyggende behandling med trastuzumab, at rumme antallet af påkrævede infusioner, hvorfor der fokuseres på dette. Således viser tabel 10 det beregnede antal infusioner over tid med udgangspunkt i 347 patienter i årlig behandling, det beregnede antal fjernrecidiv baseret på baseline studiet (tabel 5), og at der i gennemsnit medgår 27 ambulante infusioner i tilfælde af recidiv² og 17 ved den forebyggende behandling.

Tabel 10. Vækst i antal infusioner ved behandling med trastuzumab

År	Forebyggende	Færre infusioner ved tilbagefald	Netto ændring
1	5899	189	5899
2	5899	563	5385
3	5899	899	5064
4	5899	966	4402
			20750

Som det ses af tabellen, vil der være et ganske stort behov for flere ambulante besøg – særligt ved behandlingens start, da der her både skal behandles recidiv fra tidligere og indledes behandling af nye patienter.

² I overslagsberegningen antages at alle infusioner ved recidiv ligger i samme år som recidivet, hvilket ikke vil være tilfældet i praksis.

Det er ikke simpelt at beregne konsekvensen i årsværk, uden at der indsamles repræsentative data fra flere involverede afdelinger. Tages udgangspunkt i beregninger fra Roskilde Amtssygehus (kilde: overlæge, dr.med. Birgitte Bruun Rasmussen), fremgår det, at hver infusion i arbejdsdage i gennemsnit vil kræve 0,3 sygeplejerskedag, 0,01 lægedag og 0,02 sekretærdag. Omsat til et behandlingsforløb og med udgangspunkt i en arbejdsdag på 7,4 timer giver det knap 37,75 sygeplejersketimer, 1,25 lægetimer og 2,5 sekretærtimer pr. infusionsforløb. Århus Sygehus vurderer (kilde: overlæge Jørn Andersen m.fl.), at der til hvert forløb medgår 4,9 lægetimer (inkl. ordinerings og vurdering af MUGA, ordinerings af behandling og vurdering af opståede problemer undervejs), 38,7 sygeplejersketimer og 9,6 sekretærtimer.

Opgørelserne er lavet forskelligt og indeholder forskellige elementer, fx inkluderer Århus Sygehus flere opgaver i opgørelsen af, hvor meget tid læger er involveret. Der er derfor nogen usikkerhed om den samlede organisatoriske påvirkning. Hvis der tages udgangspunkt i opgørelsen fra Århus Sygehus, vil der på landsplan – med udgangspunkt i de estimerede 347 forebyggende forløb – være behov for 1.700 lægetimer, 5.901 sygeplejersketimer og 3.331 sekretærtimer. Antages det, at personalet i gennemsnit leverer ca. 1.000 patientrelaterede arbejdstimer om året, vil den adjuverende behandling på landsplan kræve merarbejde i form af 1,7 lægestillinger, 13,9 sygeplejersker og 3,3 sekretærer årligt. På baggrund af nettoændringer i antallet af infusioner kan personalebehovet ifølge opgørelserne fra Århus Sygehus og de ovenfor nævnte antagelser beregnes som i tabel 9.

Tabel 11. Estimeret netto vækst i nødvendige årsværk ved behandling med trastuzumab

År	Sygeplejerske årsværk	Læge årsværk	Sekretær årsværk
1	13,4	1,7	3,4
2	12,2	1,6	3,0
3	11,6	1,5	2,9
4	10,0	1,2	2,5

Det har ikke ligget inden for rammerne af dette notat at vurdere de eventuelle rekrutteringsproblemer, som det ekstra personalebehov kunne medføre, men da der særligt vil være behov for sygeplejersker, og infusioner typisk foretages i dagtiden, vil det næppe være vanskeligt at rekruttere personale til arbejdsopgaverne. Til gengæld kan der så være en negativ påvirkning på andre afdelinger, som personalet vil i nogen omfang vil blive rekrutteret fra.

Udover de personalemæssige konsekvenser vurderes den forebyggende behandling på landsplan at lægge beslag på 5-6 ambulatoriespor pr. uge samt 4-5 lejer. Mulighederne for at rumme dette inden for de eksisterende fysiske rammer i dagtiden er ikke søgt belyst i dette notat, men det vil formentlig volde problemer flere steder. Alternativer som behandling uden for almindelig dagtid er heller ikke søgt nærmere belyst her.

Da behandling med trastuzumab vurderes at være relativt simpel, og der endvidere alene er tale om en udvidelse af en eksisterende indikation, vurderes den forebyggende behandling med trastuzumab ikke at kræve ekstra uddannelsesaktiviteter,

ligesom det vurderes, at behandlingen kan indføres alle steder, som allerede foretager medicinsk behandling af brystkræft.

10. Referenceliste

1. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 2005; 353(16):1659-72.
2. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 2005; 353(16):1673-84.
3. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 2005; 353(16):1673-84.
4. Marty M. et al. Randomized Phase 2 trial of the efficacy and safety of trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With human epidermal growth Factor receptor 2-Positive Metastatic breast cancer Administered as First-line treatment: The M77001 Study Group. *J.Clin.Oncol.* 2005; 23(9):4265-74.
5. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 2005; 353(16):1673-84.
6. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 2005; 353(16):1673-84.