

Enhed for Medicinsk Teknologivurdering

MEDICINSK TEKNOLOGIVURDERING AF KRÆFTLÆGEMIDLER

GEMCITABIN TIL PATIENTER MED BUGSPYTKIRTELKRÆFT EFTER RADIKAL OPERATION

MEDICINSK TEKNOLOGIVURDERING AF KRÆFTLÆGEMIDLER

3. ÅRG. – NR. 1 – OKTOBER 2007

Bemærk, der foreligger ingen markedsføringstilladelse til den pågældende indikation.
Der forventes ingen ansøgning, da databaseskyttelsestiden for lægemidlet er udløbet.

Sammenfatning

- bugspytkirtelkræft er en relativ sjælden kræftsygdom med høj dødelighed
- gemcitabin er markedsført og standardbehandling til fremskreden bugspytkirtelkræft
- den årlige patientgruppe udgør ca. 120 patienter
- der er publiceret et fase III studie med 354 patienter randomiseret til to grupper
- opfølgning efter 22 mdr. viser en median overlevelse på 3,7 mdr.
- patienterne kan rummes i den nuværende organisation
- de årlige udgifter udgør ca. 8,8 mio.kr. for hele patientgruppen
- omkostninger pr. vundet leveår er estimeret til 240.000,- kr./år

Sygdommen

Kræft i bugspytkirtlen (pancreas) udgør 2% af alle kræfttilfælde og har en høj dødelighed. Der diagnosticeres ca. 7-800 nye tilfælde årligt [1]. På diagnosetidspunktet har hovedparten af patienterne fremskreden sygdom, og kun ca. 10-20% kan tilbydes at få svulsten fjernet ved operation.

De fleste patienter har metastaser i lymfeknuderne på operationstidspunktet, og man taler om en seks måneders- eller treårsoverlevelse. Median overlevelse efter operativ fjernelse af svulsten er 12 mdr. [2]. For de resterende 80-90% af patienterne er prognosen dårlig - den mediane overlevelse er ca. 6 måneder - og disse patienter behandles palliativt med kemoterapi og/eller stråleterapi.

Lægemidlet

Gemcitabin hæmmer kræftcellers vækst. Gives som infusion over 30 eller 100 minutter to gange på tre uger gennem seks måneder [3].

Terapeutiske indikationer

Gemcitabin er godkendt til behandling af fremskreden bugspytkirtelkræft, men ikke som adjuverende behandling. Det er også godkendt til blære-, bryst-, æggestok- og ikke-småcellet lungekræft i kombination med anden kemoterapi [3].

© Sundhedsstyrelsen, Enhed for Medicinsk Teknologivurdering

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

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

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

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

Kategori: Rådgivning

ISSN 1901-1776 (online)
ISBN 978-87-7676-556-9 (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

Patientgrundlaget

Ca. 7-800 patienter får årligt diagnosticeret bugspytkirtelkræft og heraf vurderer de kliniske eksperter, at ca. 120 patienter (10-20%) årligt gennemgår radikal operation [1]. Onkologerne i Danmark overvejer nu at give en efterbehandling i form af kemoterapi eller strålebehandling og kemoterapi. Kemoterapi postoperativt kan enten gives som 5-fluorouracil eller gemcitabin. Denne form for efterbehandling er nu standard i visse andre lande.

Bivirkninger

De beskrevne bivirkninger er set ved anvendelsen af lægemidlet til patienter med fremskreden bugspytkirtelkræft. I første behandlingsdøgn kan der opstå åndenød og influenzalignende symptomer. Perifere ødemer og forbigående udslæt er andre bivirkninger. Der er beskrevet få tilfælde af akut nyresvigt forudgået af protein i urinen. Påvirkning af hud og nyrer samt åndenød og ødemtendens tyder på kortvarig endotelbeskadigelse. Mild til moderat knoglemarvs-suppression der kræver, at behandlingen må styres under nøje kontrol af blodbilledet. Der kan forekomme kvalme, opkastning og betændelse i mundslimhinden. Hos 2/3 af patienter ses let stigning i leverenzymmer, som kun sjældent medfører behandlingsophør [3].

Evidensen for lægemidlet

Gemcitabin fik markedsføringstilladelse i 1996. Følgende studie ligger til grund for markedsføringstilladelsen for gemcitabin til fremskreden eller metastatisk bugspytkirtelkræft; i en randomiseret undersøgelse af 126 patienter med fremskreden eller metastaseret bugspytkirtelkræft havde gemcitabin en højere responsrate end 5-fluorouracil udtrykt ved klinisk forbedring (henholdsvis 23,8 % og 4,8 % ; $p=0,0022$). Desuden sås en forlængelse af tiden til progression fra 0,9 måneder til 2,3 måneder (Log-Rank $p=0,0002$) og en forlængelse af median overlevelse fra 4,4 måneder til 5,7 måneder (Log-Rank $p=0,0024$) hos gemcitabin-behandlede patienter i forhold til patienter behandlet med 5-fluorouracil [3].

CONKO-001 studiet (fase III studie) gennemført af Oettle et al., har undersøgt effekten af gemcitabin postoperativt [4]. Der blev inkluderet 354 patienter randomiseret til to grupper (behandlingsgruppe vs. ingen behandling). Studiet rapporterer om en øgning i 5-års overlevelsen fra 11,5 % til 22,5 % (gemcitabin versus ingen kemoterapi).

I det såkaldte RTOG 9704 studie, hvor der endnu ikke er publiceret en artikel, sammenlignes 5-fluorouracil og strålebehandling med gemcitabin og strålebehandling [5]. Her rapporteres der om en 3-års overlevelse på 21% i 5-fluorouracil-gruppen og på 31% i gemcitabin-gruppen.

Dansk Pancreas Cancer Gruppe (DPCG) vurderer, at CONKO-001 studiet pt. er det bedst publicerede med en øgning i 5-års overlevelsen med 11% flere patienter, hvilket vurderes at skyldes, at færre patienter efter 2, 3 til 4 år får tilbagefald/recidiv. Derfor anbefaler DPCG på nuværende tidspunkt, at patienter, der er radikalt opererede for bugspytkirtelkræft, tilbydes adjuverende kemoterapi med 6 serier gemcitabin. Som nævnt, er der tale om ca. 120 patienter årligt.

Patientperspektiver

Et håb om en lang sygdomsfri periode og mulig overlevelse for disse patienter vil øge livskvaliteten for patienterne. I det studie, der er publiceret, er livskvalitet undersøgt, men viste ingen signifikante forskelle mellem de to grupper. Patienter i behandlingsgruppen øgede deres vægt i modsætning til patienter uden behandling, som havde vægttab [4]. Ved decentral behandlingsmulighed kan patienten blive på "eget" ambulatorium med kendt personale, hvilket er af stor betydning for patienten og de pårørende.

Der er risiko for bivirkninger som skal monitoreres, da de kan være alvorlige og kræve indlæggelse. Patienten vil blive belastet af flere ambulatoriebesøg pga. i.v.-behandling, og mulige indlæggelser pga. bivirkninger.

Organisation

Behandlingen gives som infusion og vil derfor kræve ambulatorieplads, sygepleje- og lægetid. Patienten skal til infusionsbehandling i alt 15 gange på seks og en halv måned med en varighed på 1/2 -1 1/2 time pr. gang. Tilbydes behandlingen decentralt fordelt på 11 onkologiske afdelinger, vil hver afdeling skulle behandle ca. 10 patienter årligt. Onkologer mener, at dette vil kunne rummes i den nuværende organisation.

De mange nye lægemidler til behandling af kræftsygdomme i de sidste stadier vil blive en ressourcemæssig udfordring for den nuværende organisation pga. personale- og lokalemangel. For hvert nyt lægemiddel der indføres i standardbehandlingen, vil presset på de onkologiske afdelinger stige, da der ikke frigøres ressourcer fra andre behandlinger/patientgrupper.

Økonomi - for uddybninger, se venligst bilag

Som baggrund for de økonomiske beregninger er der taget udgangspunkt i, at 120 patienter årligt tilbydes behandlingen. Ved beregning af omkostninger er apotekernes indkøbspriser for medicin anvendt (AIP).

Gemcitabin gives som i.v.-behandling 2 gange i løbet af 3 uger i dosis af 1000 mg/m², i alt 18 gange i en behandlingsperiode af seks måneder. Da ikke alle patienter forventes at gennemføre fuld behandling, er antallet af behandlinger sat til 15.

Medicinomkostninger

Lægemidlet leveres i hætteglas med henholdsvis 1 gr. á 1.626 kr. og 200 mg. á 335 kr. En ”gennemsnitpatients” areal er 1,75 m², dvs. at der pr. behandling anvendes 1750 mg svarende til et hætteglas á 1 gram og 4 hætteglas á 200 mg.

En behandling vil koste 1 x 1.626 kr. plus 4 x 335 kr. i alt 2.966 kr. 15 behandlinger koster 44.490,- kr. pr. patient.

Behandlingsafledte omkostninger

Patienterne er til ambulant behandling 15 gange i et seks måneders behandlingsforløb. Som omkostningsestimat for ressourcetrækket i form af personaletid o.lign. er anvendt den ambulante takst (DAGS-takst) på 1.949 kr. for et besøg på en onkologisk afdeling [6]. Ambulatorium besøgene koster i alt 29.235,- kr. pr. patient.

Samlede omkostninger vil, når både medicinomkostninger og ambulatorie-behandling inkluderes, udgøre ca. 73.725,- kr. pr. patient. For hele patientgruppen på 120 patienter vil de samlede omkostninger blive ca. 8,8 mio. kr. årligt.

Besparelser

Der forventes ingen besparelser, da behandlingen ikke afløser anden behandling. To-tredjedele af patienter med bugspytkirtelkræft er på diagnosetidspunktet >65 år [1]. Ingen af disse vil være erhvervsaktive, og der vil derfor ingen produktionsgevinst være for samfundet.

Cost-effectiveness

Der foreligger ingen endelige overlevelsedata, og principielt er det således ikke muligt at vurdere omkostningseffektiviteten ved behandlingen, da omkostningerne pr. vundet leveår ikke kan estimeres.

Men studiet rapporterer om en signifikant forskel i den mediane overlevelse (overall survival) mellem gemcitabin-gruppen og kontrolgruppen svarende til en median levetidsgevinst på 3,7 måneder [4]. I sundhedsøkonomiske analyser er det relevante effektmål den gennemsnitlige gevinst i overlevelsestid, men såfremt det forudsættes, at den gennemsnitlige levetidsgevinst ligger tæt på den mediane levetidsgevinst er det muligt at estimere cost-effectiveness ratioen. Resultatet af denne beregning er omkostninger pr. vundet leveår på 240.000 kr. pr. år.

Levetidsgevinsten på 3,7 mdr. er estimeret efter 22,1 måneders opfølgning [4]. Udføres disse beregninger efter længere tids opfølgning, vil den gennemsnitlige levetidsgevinst ved gemcitabin behandling muligvis være større end 3,7 måneder.

For yderligere oplysninger og følsomhedsanalyser - se følgende sundhedsøkonomisk notat.

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. Hovendal CP, Jensen TS. Pancreatic cancer. Ugeskr. Læger 2002 Jun 3;164(23):3040-3042.
3. Lægemiddelstyrelsen. Produktresuméer. 2006; Available at: <http://www.produktresume.dk/docushare/dscgi/ds.py/View/Collection-10>. Accessed 02/16, 2006.
4. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine vs Observation in Patients Undergoing Curative-Intent Resection of Pancreatic Cancer: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2007 January 17;297 (3),(17-08-2007):267.
5. Regine W, Winter K, Abrams R, Safran H, Hoffman J, Konski A, et al. RTOG 9704 a phase III study of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5-FU vs. gemcitabine (G) for resected pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 2006;24(18S):4007.
6. Sundhedsstyrelsen. DAGS takster. 2006.; Available at: http://www.sst.dk/Planlaegning_og_behandling/DRG. Accessed 02/13, 2006.

Sundhedsøkonomisk notat om gemcitabin

*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 Enhed for MTV (EMTV) i Sundhedsstyrelsen.

Et element med fokus i en MTV af et kræftlægemiddel er den sundhedsøkonomiske analyse, bl.a. fordi nye kræftlægemidler ofte er kendetegnet ved at være relativt dyre.

På baggrund af en henvendelse fra Dansk Pancreascancergruppe (DPCG) har Kræftstyregruppen anbefalet, at der gennemføres en MTV af gemcitabin (Gemzar®) givet som adjuverende kemoterapi til radikalt opererede pancreascancer patienter (patienter med kræft i bugspytkirtlen).

Notatet er udarbejdet af sundhedsøkonom Jens Olsen, Center for Anvendt Sundhedstjenesteforskning og Teknologivurdering, Syddansk Universitet, med faglig bistand fra DPCG repræsenteret ved overlæge Per Pfeiffer, Odense Universitetshospital, som har ydet et væsentligt bidrag omkring patientpopulation, behandlingspraksis, kriterier for behandling etc.

2. Den årlige danske patientpopulation

Den seneste validerede opgørelse fra Cancerregisteret viste, at der i 2001 konstateredes 775 nye tilfælde af pancreascancer – dvs. knap nye 800 tilfælde (2). Der er tale om en alvorlig kræftsygdom, hvor den eneste kurative behandlingsmulighed er radikal operation, men det er kun muligt hos de 10-20 % af patienterne, der har resektabel sygdom (R0 resektion¹). For de resterende 80-90 % af patienterne er prognosen dårlig – den mediane overlevelse er ca. 6 måneder – og disse patienter behandles palliativt med kemoterapi og/eller stråleterapi.

For de 10-20 %, svarende til ca. 120 patienter årligt, hvor operation er mulig bør det i Danmark overvejes at give en efterbehandling i form af kemoterapi eller strålebehandling og kemoterapi.

¹ R0 resektion defineres som histologisk verificeret tumor-fri ”kirurgiske margener” (surgical margins).

Denne form for efterbehandling er nu standard i visse andre lande. Kemoterapi postoperativt kan enten gives som 5-flourouracil eller gemcitabin.

Det såkaldte ESPAC-1 studie gennemført af Neoptolemos et al., 2004 (3), har undersøgt effekten af 5-flourouracil postoperativ, og der rapporteres om en øgning i 5-års overlevelsen fra 8 % til 21 % ($p=0,009$ – 5-flourouracil versus ingen kemoterapi).

CONKO-001 studiet (fase 3 studie) gennemført af Oettle et al., 2007 (4), har undersøgt effekten af gemcitabin postoperativt. Oettle et al. rapporterer om en øgning i 5-års overlevelsen fra 11,5 % til 22,5 % (Gemcitabin versus ingen kemoterapi).

I det såkaldte RTOG 9704 studie, hvor der endnu ikke er publiceret en artikel, sammenlignes 5-flourouracil og strålebehandling med gemcitabin og strålebehandling (5). Der rapporteres om en 3-års overlevelse på 21 % i 5-flourouracil-gruppen og på 31 % i gemcitabin-gruppen.

Implikationen af øgningen i 5-års overlevelsen på 11 %-point (fra 11,5 % til 22,5 %), som estimeres i CONKO-001 studiet, er altså at 11 % flere patienter bliver raske, hvilket vurderes at skyldes at et færre antal patienter efter 2, 3 til 4 år får tilbagefald/recidiv.

Da DPCG vurderer, at CONKO-001 studiet er bedre end ESPAC-1 studiet, og da der endnu ikke foreligger en artikel med resultaterne fra RTOG 9704 studiet, anbefaler DPCG derfor på nuværende tidspunkt at radikalt opererede pancreascancer patienter tilbydes adjuverende kemoterapi med 6 serier gemcitabin. Som nævnt, er der tale om ca. 120 patienter årligt.

3. Lægemidlet gemcitabin og behandlingseffekt

Gemcitabin (handelsnavn Gemzar®, pulver til infusionsvæske) er et produkt, som hæmmer kræftcellers vækst². Gemcitabin er godkendt til palliativ behandling af pancreascancer (6).

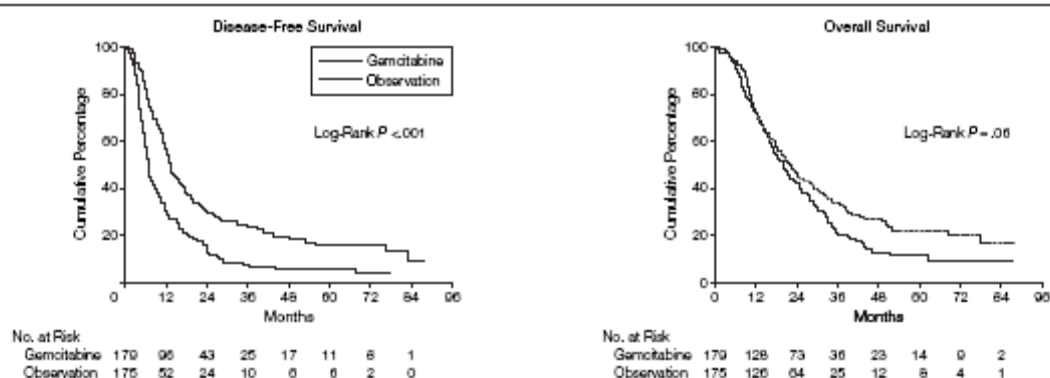
I nærværende analyse, hvor der fokuseres på gemcitabin behandling postoperativ for radikalt opererede patienter, er det relevante studie således CONKO-001 studiet. Her sammenlignes gemcitabin versus ingen kemoterapi postoperativt, idet patienterne i gemcitabin-gruppen modtog 6 serier hver 4. uge, hvor én serie bestod af 3 ugentlige doser (1.000 mg/m^2), mens patienterne i kontrolgruppen ikke modtog nogen form for postoperativ kemoterapi (4). Det skal dog bemærkes, at patienterne i kontrolgruppen ved tilbagefald blev behandlet med gemcitabin.

354 patienter inkluderedes i projektet (179 i gemcitabin-gruppen og 175 i kontrolgruppen), og der er gennemført en intention-to-treat analyse, hvor det primære effektmål var sygdomsfri overlevelse, men general overlevelse blev også analyseret.

² Gemcitabin aktiveres intracellulært til de aktive metabolitter diphosphat-(dFdCDP)- og triphosphat-(dFdCTP) nukleosider. Disse metabolitter inkorporeres i DNA og fører til DNA-skader og funktionel inaktivering. dFdCDP hæmmer endvidere ribonukleotidreduktase (6).

Patienterne blev fulgt i 53 måneder (median, variationsbredde: 9-96 måneder) og den mediane sygdomsfrie overlevelse blev estimeret til 13,4 måneder i gemcitabin-gruppen og til 6,9 måneder i kontrolgruppen (forskellen var signifikant, $p < 0,001$). Samlet set var der ikke signifikant forskel i den generelle overlevelse (median 22,1 måneder i gemcitabin-gruppen og 20,2 måneder i kontrolgruppen, $p = 0,06$). Overlevelseskurverne for henholdsvis sygdomsfri overlevelse og overlevelse generelt (overall survival) fremgår af Figure 2 nedenfor (4).

Figure 2. Disease-Free and Overall Survival (Intent-to-Treat Analysis)



Kilde: (4).

I CONKO-001 studiet var der inkluderet patienter med R0 resektion (83 %) og patienter med R1 resektion (17 %). Ved indførelse af postoperativ behandling med gemcitabin i Danmark vil behandlingen kun blive tilbudt patienter med R0 resektion, og set i denne sammenhæng er det værd at bemærke, at Oettle et al. rapporterer en signifikant forskel i den mediane overlevelse (overall survival) mellem gemcitabin-gruppen og kontrolgruppen for patienter med R0 resektion i en såkaldt 'qualified analysis'³ (24,2 måneder versus 20,5 måneder - $p = 0,02$).

4. Omkostninger

4.1. Enhedsomkostninger og behandlingsvarighed

Såfremt gemcitabin indføres som behandling postoperativt i Danmark, er det forudsat, at en patient skal have 6 serier à 3 ugers varighed, svarende til i alt 18 behandlinger. Dvs. en serie består af 3 behandlinger (én hver uge) efterfulgt af en uges pause, hvorefter man påbegynder en ny behandlingsserie. Da det må forventes, at ikke alle patienter gennemfører alle 6 behandlingsserier, er det antaget at en patient gennemsnitligt gennemfører 5 serier. Behandlingen sker ambulant på en onkologisk afdeling ved i.v. infusion over 30 min.

³ Med 'qualified analysis' menes en overlevelsesanalyse, hvori der kun indgår patienter, som i Gemcitabin-gruppen havde modtaget mindst én fuld behandlingsserie, og hvor patienterne slet ikke modtog kemoterapi eller strålebehandling.

Som omkostningsestimat for gemcitabin er anvendt apotekernes indkøbspris (AIP). På hjemmesiden medicin.dk er opgivet apotekernes udsalgspriser (ESP/AUP) for gemcitabin (7). AIP-prisen er udregnet vha. ESP/AUP ud fra de beregningsformler, der er angivet på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside (www.laegemiddelstyrelsen.dk). Gemcitabin kommer i pakninger på henholdsvis 1.000 mg og 200 mg, og der gives 1.000 mg per m² kropsoverflade, og det er antaget at en patient gennemsnitlig har en kropsoverflade på 1,7 m². Da omkostningerne er opgjort pr. hele pakninger implicerer det at der skal bruges én pakning à 1.000 mg og fire pakninger à 200 mg per behandling. Omkostninger til personale, utensilier og forbrug i øvrigt er indeholdt i den ambulante besøgstakst på 1.949 kr., som skal tillægges hver behandling. Enhedsomkostningsestimerne fremgår af tabel 1.

Tabel 1. Enhedsomkostningsestimer.

	Omkostningsestimat	Kilde
AIP pris for 1.000 mg gemcitabin	1.626 kr.	(7)
AIP pris for 200 mg gemcitabin	335 kr.	(7)
Ambulant besøgs takst, onkologisk afd.	1.949 kr.	(8)
Sengedagstakst onkologisk afd. ved komplikationer	2.820 kr.	(9)

Prisniveau: 2007.

4.2. Andre omkostninger og besparelser

I forbindelse med behandling med gemcitabin må det forventes, at nogle patienter vil opleve bivirkninger (typisk influenza lignende symptomer), og i få tilfælde kan bivirkningerne være behandlingskrævende. Baseret på de erfaringer man har i Danmark med palliativ gemcitabin behandling, er det forventningen, at der kun vil være få tilfælde af behandlingskrævende bivirkninger, men i nærværende beregninger er det forudsat, at 5 % af patienterne vil være indlagt 2 dage på en onkologisk afdeling. Som omkostningsestimat er anvendt sengedagstaksten for Onkologisk afdeling, Odense Universitetshospital (jf. tabel 1).

Efter en operation for pancreascancer vil patienten løbende skulle til kontrol, hvor der fx gennemføres en CT-scanning. Der er lidt variation i Danmark præcis for, hvordan sådanne kontrolforløb tilrettelægges, men i forhold til beregningerne hér er det forudsat, at der ikke vil ske væsentlige ændringer, selvom der gives gemcitabin postoperativt.

Da over 80 % af patienterne i Danmark med pancreascancer er mere end 60 år på diagnosetidspunktet (2), vurderes det, at langt de fleste ikke er erhvervsaktive. Derfor er det ikke relevant at inddrage indirekte omkostninger i form af produktionstab/-gevinst for samfundet i analysen.

For patienter og pårørende vil der opstå ekstra omkostninger, som følge af øgede tids- og transportomkostninger pga. af flere ambulante kontakter på hospitalet. Disse

omkostninger er ikke medtaget i analyserne, da det bl.a. vil kræve information om patienternes tidsforbrug samt afstanden fra eget hjem til hospitalet.

4.3. Resultater

Tabel 2. Inkrementale omkostninger ved gemcitabin behandling postoperativt.

	Gennemsnitlige omk. pr. patientforløb	Total inkrementale omk. årligt ved 120 patienter	Total inkrementale omk. årligt ved 100 patienter	Total inkrementale omk. årligt ved 80 patienter
Behandlingsomk., ekskl. komplikationer	73.716 kr.	8.845.944 kr.	7.371.620 kr.	5.897.296 kr.
Omkostninger pga. komplikationer	282 kr.	33.840 kr.	28.200 kr.	22.560 kr.
Total	73.998 kr.	8.879.784 kr.	7.399.820 kr.	5.919.856 kr.

Prisniveau: 2007.

I tabel 2 er vist resultater af omkostningsanalysen. Det fremgår, at de gennemsnitlige omkostninger ved gemcitabin behandling postoperativt beløber sig til ca. 74.000 kr. pr. patientforløb givet de beregningsforudsætninger, der er anført i afsnit 4.1 & 4.2. Af behandlingsomkostninger på 73.716 kr. udgør omkostninger til gemcitabin 44.481 kr. svarende til 60 %.

Ved 120 patienter årligt estimeres de totale ekstra omkostninger (inkrementale omkostninger) til ca. 8,9 mill. kr. pr. år i Danmark. Dette beløb falder såfremt, der er tale om et mindre antal patienter, jf. tabel 1's to sidste kolonner.

5. Omkostningseffektivitet

Som nævnt, viser studiet af Oettle et al. ikke nogen signifikant i forskel generel overlevelse mellem gemcitabin-gruppen og kontrolgruppen. 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.

Men som nævnt, rapporterer Oettle et al. en signifikant forskel i den mediane overlevelse (overall survival) mellem gemcitabin-gruppen og kontrolgruppen for patienter med R0 resektion i en såkaldt 'qualified analysis' – 24,2 måneder versus 20,5 måneder svarende til en median levetidsgevinst på 3,7 måneder. Netop patienter med R0 resektion er relevant i en dansk sammenhæng. I sundhedsøkonomiske analyser er det relevante effektmål imidlertid den *gennemsnitlige* gevinst i overlevelsestid, men såfremt det forudsættes, at den gennemsnitlige levetidsgevinst ligger tæt på den mediane levetidsgevinst er det muligt at estimere cost-effectiveness ratioen. Resultatet af denne beregning er præsenteret i tabel 3.

Tabel 3. Omkostninger, levetidsgevinst og omkostningseffektratio ved behandling med gemcitabin.

	Gennemsnitlige omk.	Gns. levetidsgevinst	Omkostning pr. vundet leveår (cost-effectiveness ratio)
Gns. patientforløb	73.998 kr.	3,7 måneder/0,31 år	239.994 kr./år

Prisniveau: 2007.

Givet de skitserede forudsætninger estimeres der inkrementale omkostninger per vundet leveår på ca. 240.000 kr./år. Man skal naturligvis være opmærksom på, at dette resultat bygger på en række mere eller mindre strenge antagelser. For det første forudsættes det at den gennemsnitlige gevinst i levetid er lig med den mediane gevinst i levetid. Dernæst overføres resultatet fra Oettle et al.'s 'qualified analysis' til en dansk kontekst, selvom behandlingsregimet i CONKO-001 studiet ikke er helt identisk med det som evt. indføres i Danmark (6 serier hver 4. uge, hvor én serie bestod af 3 ugentlige doser, versus 6 serier à 3 ugers varighed, hvor én serie implicer 1 ugentlig dosis).

I et studie af Sargent et al. (2005), hvor der analyseredes på individuelle data for 20.898 colon cancer patienter, er det vist, at der er høj korrelation mellem sygdomsfri overlevelse og overlevelse generelt (10). Med det forbehold at der var tale om colon cancer patienter, hvorfor det ikke vides om resultaterne kan overføres til andre cancerformer, så ligger det jo fast, at Oettle et al. konstaterer en signifikant forskel i sygdomsfri overlevelse mellem gemcitabin-gruppen og kontrolgruppen ($p < 0,001$), og givet Sargent et al.'s resultater så indikerer det altså, at gemcitabin behandling er forbundet med en gevinst i levetid generelt, hvilket understøtter det resultat, som er præsenteret i tabel 3.

6. Organisation

Såfremt behandlingen med gemcitabin indføres i Danmark, vil behandlingen finde sted på alle afdelinger/centre i landet. Det vurderes altså, at behandlingen kan foregå på alle onkologiske afdelinger i Danmark – dvs. decentralt. Gennemsnitligt betyder det, at hver afdeling vil få 10-15 ekstra ambulante patientforløb årligt. Såfremt dette nye behandlingstilbud vil medføre kapacitets-/rekrutteringsproblemer på nogle afdelinger, så er omkostninger forbundet hermed ikke medtaget i analysen.

7. Diskussion

Analyserne i dette notat præsenterer resultater for omkostninger og effekt for post-operativ gemcitabin behandling, som er præsenteret i CONKO-001 studiet, appliceret på danske forhold. Analyser baseret på kun et studie, udgør selvfølgelig i sig selv en begrænsning.

Omkostningsestimaterne baserer sig på aktuelle markedspriser og danske takster, og må således anses for rimeligt præcist at afspejle de reelle omkostninger. I forhold til effekten så er usikkerheden lidt større, dels fordi det er usikkert, hvorvidt resultaterne fra CONKO-

001 studiet kan overføres direkte til danske forhold, og dels fordi det er antaget, at den gennemsnitlige levetidsgevinst er lig med den estimerede mediane levetidsgevinst. I forhold til det sidste er der således antaget en levetidsgevinst (overall survival) på 3,7 måneder svarende til en omkostnings-effekt ratio på 240.000 kr. per vundet leveår. Denne levetidsgevinst er estimeret efter 22,1 måneders opfølgning, men som det fremgår af overlevelseskurverne (overall survival) i Figur 2, så øges afstanden mellem de to overlevelseskurver ved en længere opfølgningstid end 22,1 måneder, hvilket indikerer at den gennemsnitlige levetidsgevinst ved gemcitabin behandling muligvis er større end 3,7 måneder⁴. Antages der fx en levetidsgevinst på 6 måneder estimeres omkostningerne per vundet leveår til 148.000 kr./år. Men under alle omstændigheder er en omkostnings-effekt ratio på 240.000 kr. per vundet leveår ikke højere end for andre kemoterapi-behandlinger der tilbydes kræftpatienter (se fx (11)).

En alternativ måde at betragte omkostninger og effekt på er, at for en gennemsnitlig omkostning på ca. 74.000 kr. per patientforløb (jf. tabel 2) bliver godt 10 % flere patienter raske.

8. Referencer

- (1) Sundhedsstyrelsen. Kræftplan II. Sundhedsstyrelsens anbefalinger til forbedringer af indsatsen på kræftområdet. Sundhedsstyrelsen; 2005.
- (2) Sundhedsstyrelsen. Cancerregisteret. 2007. Sundhedsstyrelsen.
- (3) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004 Mar 18;350(12):1200-10.
- (4) Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007 Jan 17;297(3):267-77.
- (5) Regine WF, Winter KW, Abrams R, Safran H, Hoffman JP, Konski A, et al. RTOG 9704 a phase III study of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5-FU vs. gemcitabin (G) for resected pancreatic adenocarcinoma (oral presentation). *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 4007; 2006.
- (6) Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé for Gemzar, pulver til infusionsvæske, opløsning. 2006 Dec 20. Report No.: D.SP.NR. 9148.
- (7) www.medicin.dk. 09-08-2007.
- (8) Sundhedsstyrelsen. Takstsystem 2007 - Vejledning. Indenrigs- og Sundhedsministeriet og Sundhedsstyrelsen; 2007.

⁴ Formelt er det arealet mellem de to Kaplan-Meier kurver, som er det relevante at estimere.

- (9) Odense Universitetshospital. Takstkatalog 2007 - Takster for indlæggelse og ambulant behandling på Odense Universitetshospital i 2007. Økonomi- og Planlægningsafdeling, Odense Universitetshospital; 2007.
- (10) Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, Gray R, Benedetti JK, Buyse M, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. J Clin Oncol 2005 Dec 1;23(34):8664-70.
- (11) Sundhedsstyrelsen, Lægemiddelstyrelsen. BEVACIZUMAB (AVASTIN) TIL BEHANDLING AF PATIENTER MED METASTASERENDE TARMKRÆFT. 2005. Report No.: 1. årg. - Nr. 2 - November 2005.