

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

# Medicinsk teknologivurdering af erlotinib (Tarceva) til palliativ behandling af ikke-småcellet lungecancer

**MEDICINSK TEKNOLOGIVURDERING AF KRÆFTLÆGEMIDLER**
**1. ÅRG. – NR. 1 – NOVEMBER 2005**

- Erlotinib er et nyt oralt lægemiddel, der øger overlevelsen for patienter med ikke-småcellet lungecancer, hvor standard kemoterapi har svigtet
- henholdsvis 245 eller 445 patienter årligt kan, afhængig af hvilke indikationskriterier, der lægges vægt på, udvælges til behandlingen
- erlotinib er testet i ét internationalt placebo-kontrolleret forsøg
- behandlingseffekten er gennemsnitlig to til tre måneders længere overlevelse
- behandlingssucces er afhængig af EGFR-status, men der findes endnu ingen test herfor
- bivirkninger i form af udslæt og diarreer
- de samlede udgifter årligt vil udgøre henholdsvis ca. 15 mio. kr. ved snæver indikation eller 27 mio. kr. ved bred indikation
- omkostningen pr. vundet leveår er ved snæver indikation mellem 230.000 kr. og 300.000 kr. og ved bred indikation mellem 1 mio. kr. og 5 mio. kr.
- ingen behov for organisatoriske ændringer
- patienten kan være i hjemmet under behandlingen
- ingen livskvalitetsundersøgelser af patienter i behandling med erlotinib.

**Sygdommen**

Lungekræft opstår som resultat af forandringer i slimhindeceller i lungerne. Forandringerne skyldes især, at cellerne er blevet udsat for kræftfremkaldende stoffer hovedsageligt ved rygning.

I dag konstateres cirka 3.500 nye tilfælde af lungekræft om året, og sygdommen udgør i Danmark 5,5% af alle dødsårsager. 70% af patienterne har ikke-småcellet lungekræft. Det er den næsthøypigste kræftform hos mænd, og sygdommen er i kraftig stigning hos kvinder.

**Lægemidlet**

Erlotinib er en ny tyrosinkinase-hæmmer, som påvirker Human Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). Erlotinib øger overlevelsestiden for patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer, når standardkemoterapi har svigtet. Erlotinib indtages gennem munden i form af tabletter og adskiller sig herved fra konventionel kemoterapi, som næsten altid gives intravenøst.

I markedsføringstilladelsen er der tilføjet begrænsninger i den terapeutiske indikation, hvilket medfører reduktion af behandlingspopulationen (markedsføringstilladelsen punkt 4.1).

*”Erlotinib er indiceret til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer efter behandlingssvigt af mindst et tidligere kemoterapiregime.*

*Når der ordineres erlotinib, skal der tages hensyn til faktorer forbundet med forlænget overlevelse.*

*Der er ikke påvist nogen gavnlig effekt på overlevelse eller andre kliniske relevante effekter hos patienter med EGFR-negative tumorer” [1].*

Der er endnu ikke udviklet en valideret test til at differentiere EGFR-positive og -negative tumorer [2], hvorfor EGFR-status ikke kan bruges til at udvælge patienter til behandling med erlotinib.

Lægemidlet må kun udleveres til sygehuse.

### Patientgrundlaget

Ved beregning af det årlige antal potentielle patienter, som er relevant for behandling med erlotinib, er der taget udgangspunkt i det årlige antal nye lungecancertilfælde. Derudover har kliniske eksperter estimeret den andel af patienter det, ud fra en klinisk vurdering, vil være meningsfuldt at tilbyde behandling med erlotinib. Disse andele er ikke registerbaserede, men bygger på en vurdering (se bilag). Dernæst afgrænses populationen i forhold til ovennævnte faktorer forbundet med forlænget overlevelse, som anført i markedsføringstilladelsen. Disse er fundet i en multivariat analyse fra det kliniske studie, der fandt, at kun følgende forhold var signifikante som levetidsforlængende faktorer [2]:

- adenocarcinom (ondartet epitelial tumor)
- aldrig rygere (i studiet defineret som personer, der gennem hele livet totalt set har røget mindre end 100 cigaretter)
- asiatisk oprindelse.

Det fremkomne antal patienter kan således variere afhængig af, om der tages hensyn til disse faktorer, hvilket er anbefalet i markedsføringstilladelsen. Størrelsen af patientpopulationen kan deles op i en brutto- og en nettopatientpopulation, der vil kunne tilbydes behandlingen.

Det anslås, at 55% af bruttopatientpopulationen vil opfylde mindst ét af de tre kriterier, og disse udgør nettopatientpopulationen. Patientpopulationerne er vist i Tabel 1.

Tabel 1. Brutto- og nettopatientpopulationerne fordelt på køn og behandlingstrin

Bruttopatientpopulation	Mænd	Kvinder	Total
som 2. linje	90	71	161
som 3. linje	152	121	273
som 4. linje	6	5	11
<b>Sum for bruttopatientpopulation</b>	<b>248</b>	<b>197</b>	<b>445</b>
Opfylder ikke kriterier	113	87	200
<b>Sum for nettopatientpopulation</b>	<b>135</b>	<b>110</b>	<b>245</b>

Patienter, der tilhører nettopatientpopulationen, vurderes af kliniske eksperter som hørende til den gruppe, der vil have den største effekt af behandling med erlotinib, dvs. 245 patienter.

Hvis brugen af retrospektive multivariate analyser ikke kan accepteres som metode til at identificere levetids-

forlængende faktorer, er der ikke anden mulighed end at tilbyde behandlingen til de i Tabel 1 estimerede 445 patienter pr. år.

### Bivirkninger

De hyppigste bivirkninger der blev konstateret i kliniske forsøg var udslæt (hos 75%) og diarre (hos 54%). Ofte er der tale om lette bivirkninger, som behandles symptomatisk eller med dosisreduktion. I sjældne tilfælde har svære diarreer ført til livstruende dehydrering og indlæggelse til væsketerapi kan blive nødvendig. I meget sjældne tilfælde er der beskrevet interstitiel lungesygdom og i tilfælde af uforklarlige lungesyntomer som åndedrætsbesvær, hoste eller feber bør erlotinib seponeres. Sjældnere er der observeret asymptomatiske stigninger i levertransaminaser og bilirubin.

### Evidensen for lægemidlet

Erlotinib har været undersøgt i ét internationalt placebo-kontrolleret forsøg med 731 patienter med ikke-småcellet lungecancer [3]. I patientgruppen som helhed blev den mediane overlevelse signifikant forlænget med ca. 2 måneder (6,67 mdr. i behandlingsgruppen mod 4,70 mdr. i placebogruppen). Af de patienter, der fik erlotinib, var 31% stadig i live et år efter behandlingen sammenlignet med 22% i placebogruppen. Perioden uden progression i sygdommen var tilsvarende længere for patienter, der fik erlotinib [3].

Om danske patienter vil opleve samme levetidsforøgelse er usikkert, da studiepopulationen (< 70 år, flere asiater og flere aldrig rygere) ikke nødvendigvis svarer til den danske lungecancerpopulation. Modsat vil en selektering af de danske patienter målrette behandlingen til dem, der vil have størst effekt.

### Økonomi - for uddybninger, se venligst bilag

#### Medicinomkostninger

En måneds forbrug af lægemidlet erlotinib (30 stk., 150 mg) koster 16.750 kr. Reduktionsdosis på 100 mg koster 14.290 kr. for 30 stk. (Kilde: Roche). Ved vurdering af omkostningerne ved et behandlingsforløb er der taget udgangspunkt i de eksisterende erfaringer med brugen af erlotinib i DK. Med udgangspunkt i at der sker en dosisreduktion bliver den gennemsnitlige medicinudgift pr. patient 56.524 kr. (se bilag)

Allerede i dag behandles en betragtelig del af den anbefalede patientpopulation med erlotinib efter indstilling fra 'Second Opinion'-panelet, hvorfor den samfundsmæssige merudgift vil være noget mindre. Da medicinen i dag betales af staten via aftalen om eksperimentel behandling, vil de amtslige omkostninger dog stige med det fulde beløb.

Tilbydes 245 patienter behandling vil de samlede udgifter årligt udgøre ca. 15 mio. kr., og ca. 27 mio. kr. hvis alle 445 patienter skal behandles.

#### Behandlingsafledte omkostninger

Afledte behandlinger der kan prissættes er ambulans kontrol en gang pr. måned de første tre måneder, herefter hver anden måned. Røntgenundersøgelse, evt. CT-skanning hver tredje måned. Erfaringen fra Rigshospitalet er, at en gennemsnitlig patient medfører behandlingsafledte omkostninger på ca. 5.000 kr. Disse er indregnet i ovenstående samlede udgifter.

Dødeligheden for patienter, som opfylder kriterierne for behandling med erlotinib, er meget høj, hvorfor anden palliativ lægemiddelbehandling ikke vil blive aktuel. Understøttende behandling kan blive nødvendig. Et studie om økonomiske effekter af kemoterapi versus "bedst understøttende pleje" finder dog ingen samlet reduktion i forbrug af andre ydelser for behandlingsgruppen [4]. I denne analyse er derfor valgt ikke at medregne besparelser på andre ydelser.

#### Cost-effectiveness

I tabel 2 tages udgangspunkt i gennemsnitligt 3,5 måneders forbrug, en gennemsnitlig meroverlevelse hos gruppe 1 (nettopatientpopulationen) på 3 måneder og ingen besparelser på anden behandling. 95% andelen anses af klinikerne for at være den mest sandsynlige og svarer til ca. 3 måneders overlevelse i behandlingsgruppe 1.

Tabel 2. Beregninger af kost-effekt-ratio under forskellige antagelser om effekt-andel. Gruppe 1 er andelen på 245 patienter, gruppe 2 er den resterende andel på 200 patienter

Effekt % i gruppe 1	80 %	90 %	95 %*	100 %
Omkostning gruppe 1	293.394	260.795	247.069	234.716
Effekt % i gruppe 2	20 %	10 %	5 %□	0 %
Omkostning gruppe 2	1.173.578	2.347.156	4.694.312	uendelig

\* Ved respons på 95% i gruppe 1, er prisen for et vunden leveår 247.069 kr.

□ Ved respons på 5% i gruppe 2, er prisen for et vunden leveår 4.694.312 kr.

Som det ses, er omkostningseffekt-ratioen meget afhængig af antagelsen om meroverlevelse. Ved stor behandlingseffekt for de patienter, der kvalificerer sig under de i markedsføringstilladelsen nævnte forhold inkl. de livsforlængende faktorer fundet i multivariate analyser, er omkostningen pr. vundet leveår for gruppe 1 mellem 230.000 kr. – 300.000 kr. og for gruppe 2 mellem 1 mio. kr. - 5 mio. kr. afhængig af effekt. Der kan i praksis være andre og mere hensigtsmæssige behandlingsalternativer til gruppe 2.

#### Organisation

Behandlingen med erlotinib foretages i dag på Rigshospitalet, Odense Universitetshospital og Århus Universitetshospital i henhold til en aftale mellem 'Second Opinion'-panelet og Sundhedsstyrelsens Koordinationsudvalg. Bliver erlotinib standard behandling, kan det sandsynligvis administreres på samtlige onkologiske afdelinger. Da der er tale om en relativ simpel og ukompliceret behandling, vurderes det, at der ikke vil være behov for særlig uddannelse. Samlet set vurderes behovet for organisatoriske ændringer ved introduktion af erlotinib som standardbehandling som meget begrænsede. Erfaringen er, at det behandlede personale hurtigt opnår klinisk erfaring, herunder omkring behovet for reduktion af dosis. Decentralisering af behandlingen vurderes derfor at kunne frigøre nogle - om end begrænsede - ressourcer fra centerafdelingerne. Behandling med erlotinib på decentrale afdelinger vil kun i beskednen grad øge arbejdsbyrden her, fordi disse allerede nu i vid udstrækning varetager palliativ behandling af lungecancer patienter i det afsluttende sygdomsforløb.

#### Patientperspektiver

Patienter med lungekræft er udover de almindelige kræftsymptomer, træthed, appetitløshed og vægttab, også belastet med mere specifikke symptomer som hoste, åndenød og smerter i bryst eller knogler.

Fordelen ved erlotinib er, at det gives oralt og, at behandlingen ikke medfører indlæggelse. Behandlingen forsinket udviklingen af hoste, åndenød og smerter, som præger det terminale forløb af lungecancer [3]. Behandlingen påvirker ikke knoglemarven med efterfølgende infektionsrisiko, hvilket har betydning for patientens sociale kontakter. Disse faktorer kan have indflydelse på patientens livskvalitet, men der foreligger ikke undersøgelser af livskvalitet under behandling med erlotinib.

Ulemper ved erlotinib er bivirkninger i form af udslæt og diarre. Begge dele kan behandles symptomatisk, men diarre kan blive meget svær og patienten skal derfor være opmærksom på at få nok væske ved vedvarende diarre.

#### Referencer

1. European Medicines Agency. Tarceva - European Public Assessment Report (EPAR). 2005; Available at: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/tarceva/tarceva.htm>. Accessed 11/23, 2005.
2. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N.Engl.J.Med.* 2005 Jul 14;353(2):133-144.
3. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N.Engl.J.Med.* 2005 Jul 14;353(2):123-132.
4. Leighl NB, Shepherd FA, Kwong R, Burkes RL, Feld R, Goodwin PJ. Economic analysis of the TAX 317 trial: docetaxel versus best supportive care as second-line therapy of advanced non-small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol.* 2002 Mar 1;20 (5): 1344-1352.

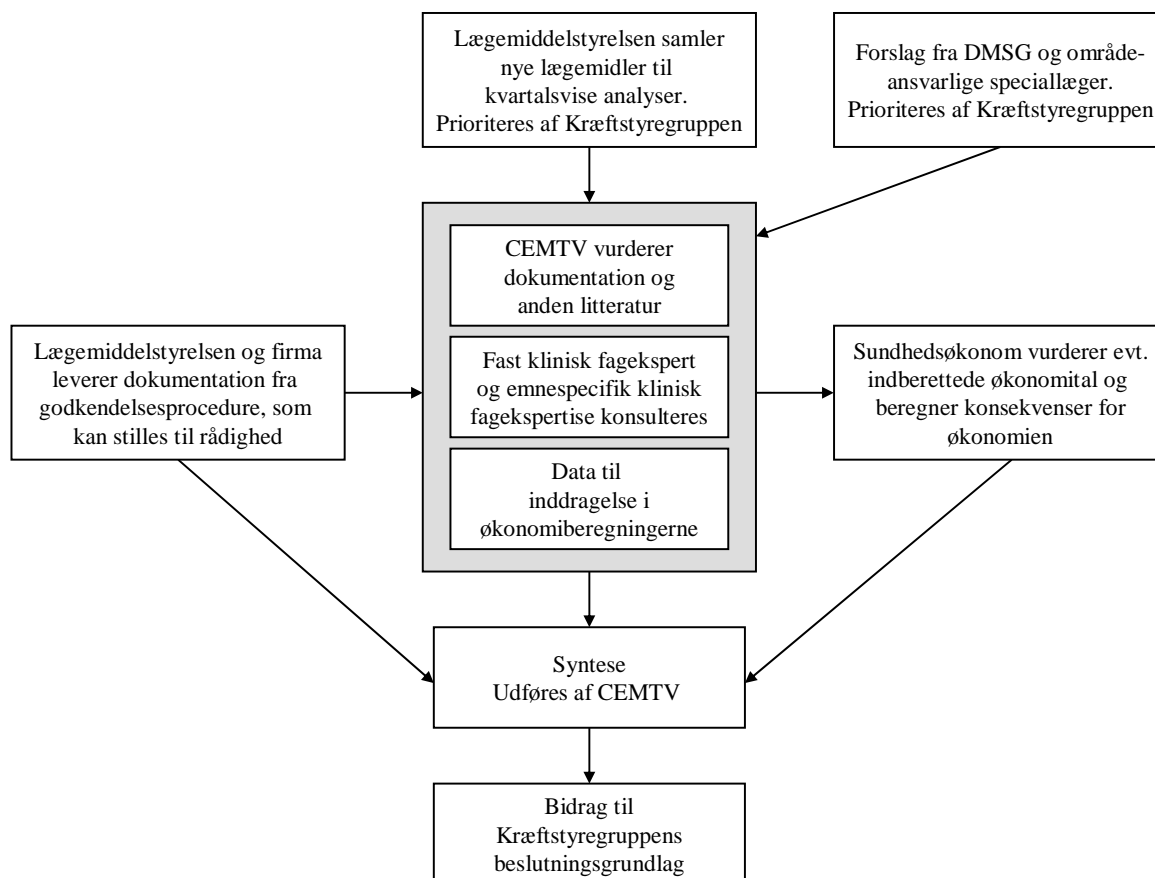
# Sundhedsøkonomisk notat om erlotinib

Udarbejdet af Jakob Kjellberg, DSI – Institut for Sundhedvæsen

## 1. Baggrund

Bilag 9.2 A til Kræftplan II om medicinsk behandling angiver, at der skal udvikles en model, som kan sikre prioritering og ibrugtagning af nye kræftlægemidler i standardbehandlingen på et evidensbaseret grundlag. Det specificeres endvidere, at de sundhedsøkonomiske beregninger – udover prisrelaterede analyser – også skal belyse de afledte ydelser, der bliver relevante til kontrol af sygdommen. Nedenstående figur 1 fra Kræftplan II beskriver den MTV-baserede proces.

Figur 1. Processen



Da analysen af erlotinib er en af de to første evalueringer i denne nye proces og derfor bør betragtes som et pilotstudie, vil der ske en erfaringsopsamling, som kan danne basis for de processuelle retningslinjer for fremtidige evalueringer. I forhold til den sundhedsøkonomiske analyse har Lægemedelstyrelsen medvirket med ekspertise og data relateret til effektvurderingen, mens CEMTV har bistået med organisatoriske forslag.

## 2. Lægemidlet erlotinib

Erlotinib er det første lægemiddel af typen EGFR tyrosinkinase-inhibitorer (TKI) med dokumenteret effekt på overlevelsen for patienter med ikke-småcellet lungecancer, som tidligere er behandlet med platinholdig kemoterapi og har genoplussen af sygdommen efter mindst to behandlingsforløb. Tidligere er disse patienter enten blevet tilbudt eksperimentel kemoterapi eller anden form for palliativ behandling. Erlotinib er således en ny behandlingsmulighed for patienter med progression efter 2. linie kemoterapi, men også et nyt alternativ til patienter med progression på 1. linie kemoterapi, som ikke længere tåler traditionel kemoterapi.

Erlotinib helbreder ikke ikke-småcellet lungecancer på et avanceret stadie, men kan hæmme væksten af cancercellerne via blokering af en receptor, der kan virke vækstfremmende for cancercellen.

Erlotinib har været testet i et internationalt placebo-kontrolleret forsøg med patienter med ikke-småcellet lungecancer (1). I patientgruppen som helhed blev den mediane overlevelse signifikant forlænget med ca. 2 måneder. Retrospektive analyser identificerede følgende parametre som prædiktorer for respons (2): køn (kvinder) – tumors histologi (adenocarcinom) – rygerstatus (aldrig rygere) samt etnicitet (asiat) og endelig EGFR-receptorstatus (positiv). I den forbindelse er det dog vigtigt at fremhæve, at der endnu ikke er etableret klinisk veldokumenterede tests til sikkert at adskille EGFR-positiv fra EGFR-negativ tumorer. Set ud fra såvel patientens tarv som fra en sundhedsøkonomisk synsvinkel er det selvfølgelig vigtigt så vidt muligt kun at tilbyde behandling til de patienter, som mest sandsynligt vil respondere på erlotinib, og dermed undlade at behandle den øvrige patientgruppe. Disse overvejelser afspejles også i produktets markedsføringstilladelse punkt 4.1 om terapeutiske indikationer:

*”Erlotinib er indiceret til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer efter behandlingssvigt af mindst et tidligere kemoterapiregime.*

*Når der ordineres erlotinib, skal der tages hensyn til faktorer forbundet med forlænget overlevelse.*

*Der er ikke påvist nogen gavnlig effekt på overlevelse eller andre kliniske relevante effekter hos patienter med EGFR-negativ tumorer”.*

Kilde: European Medicines Agency, 2005.

## 3. Den årlige danske patientpopulation

En vurdering af de økonomiske konsekvenser af at tilføje erlotinib til gruppen af standardbehandlinger ved ikke-småcellet lungecancer må omfatte en vurdering af, hvor mange patienter der opfylder kriterierne for behandling samt de afledte konsekvenser heraf. Vurderingen må i første række omfatte antallet af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer, der har haft behandlingssvigt af mindst et tidligere kemoterapiregime, og hvor tilbud om behandling med er-

lotinib forekommer indiceret. Dernæst afgrænses populationen i forhold til de specifikke patientkarakteristika, som angives i markedsføringstilladelsen.

Da det er en meget specifik patientgruppe, der er relevant for behandling med erlotinib, er de generelle registre som Landspatientregisteret og Cancerregisteret ikke særlig velegnede til identifikation af den behandlingsrelevante patientgruppe. Danske Lunge Cancer Register (DLCR) indeholder dog væsentligt mere detaljerede data, men også her vil der i mangel af længerevarende erfaring med lægemidlet være behov for at skønne, hvilke andele af patienterne der formelt opfylder kriterierne for behandling med erlotinib.

I samarbejde med Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLCG) repræsenteret ved overlæge, dr.med. Torben Palshof, overlæge Erik Jacobsen, overlæge, dr.med. Jens Benn Sørensen, overlæge ph.d. Olfred Hansen samt den af CEMTV udpegede ekspert, klinikchef, dr.med. Kell Østerlind er nedenstående analyser udarbejdet.

Ved beregning af det årlige antal potentielle patienter, som er relevant for behandling med erlotinib, er der taget udgangspunkt i det foreløbige antal nye lungecancer-tilfælde registreret i Cancerregisteret plus et estimeret bidrag baseret på Dødsårsagsregisteret, hvor dødsårsagen er registreret som lungecancer, men hvor personen ikke er indberettet til Cancerregisteret.

I tabel 1 er dette estimat for 1999-2003 angivet.

Tabel 1. Nye tilfælde af lungecancer i perioden 1999-2003

	1999	2000	2001	2002	2003
Kvinder	1.516	1.558	1.616	1.654	1.649
Mænd	1.986	2.117	2.090	2.072	2.023
Total	3.502	3.675	3.706	3.726	3.672

Kilde: Cancerregisteret (for 2001-2003 er anvendt foreløbige tal med tillæg af estimerede bidrag fra Dødsårsagsregisteret).

Baseret på de i Tabel 1 anførte nye tilfælde af lungecancer i 2002, data fra DLCR samt ekspertgruppens kliniske vurdering af, hvor store andele af patienter der modtager hhv. 1., 2. og 3. linie kemoterapi, er tallene i Tabel 2 fremkommet. De patienter, som ikke behandles, kan være patienter, som ikke ønsker behandling eller vurderes for syge til at kunne modtage kemoterapi.

Tabel 2. Behandlingsmønster og sekvens for patienter med ikke-småcellet lungecancer baseret på Lungecancerregisteret, Cancerregisteret og arbejdsgruppens estimeringer\*

Årstal	2002			
	Fraktion	Mænd	Kvinder	Total
Nye tilfælde	1	2.072	1.654	3.726
Ingen biopsi	0,12	249	198	447
SCLC	0,18	373	298	671
NSCLC				
<b>NSCLC</b> histologisk verificeret	0,70	1.450	1.158	2.608
Kirurgi	0,25	367	293	660
St. Ia	0,05	73	59	132
St. Ib-IIIa +adj. kemo	0,17	254	202	456
Explorative*	0,03	50	40	90
IIIb kemo-stråleterapi	0,12	174	139	313
IIIb kemoterapi	0,15	218	174	391
IIIb ingen kemoterapi	0,06	87	69	156
IV kemoterapi	0,25	363	289	652
IV ingen kemoterapi	0,15	218	174	391
<b>Antal 1. linie kemoterapi</b>		<b>804</b>	<b>642</b>	<b>1.446</b>
<b>1. linje kemo til resecerede ptt. pga. relaps</b>				
St.Ia pts. kemo pga. relaps	0,2	15	12	26
Kemo Kir+adj. kemo grp.	0,3	76	61	137
<b>Sum</b>		<b>91</b>	<b>72</b>	<b>163</b>
<b>2. linje kemoterapi NSCLC</b>				
... efter resektion ->2.linje kemo	0,20	18	14	33
... efter expl.*	0,40	20	16	36
... efter kemo-str. terapi	0,40	70	56	125
... efter kemo st. IIIb	0,40	87	69	156
... efter kemo st. IV	0,30	109	87	196
<b>Sum</b>		<b>304</b>	<b>242</b>	<b>546</b>
<b>3. linje kemo</b>	<b>0,10</b>	<b>30</b>	<b>24</b>	<b>55</b>

\* Disse fraktioner er ikke registerbaserede, men bygger på et konsensusestimat.

Endelig har arbejdsgruppen vurderet den klinisk meningsfulde fraktion af patienter, som kunne tilbydes behandling med erlotinib. Disse fraktioner er ikke registerbaserede, men bygger på et estimat.

<b>Relevant for TKI behandling</b>	Fraktion	Mænd	Kvinder	Total
Som 2. linje	0,10	90	71	161
Som 3. linje	0,50	152	121	273
Som 4. linje	0,20	6	5	11
<b>Sum</b>		<b>247</b>	<b>197</b>	<b>445</b>

Alt efter tolkning af indikationen for behandling med erlotinib findes således mulighed for at behandle op til 445 patienter om året.

### 3.1 Afgrænsning af bruttopopulationen

Som angivet i markedsføringstilladelsen skal der ved ordination af erlotinib tages hensyn til faktorer forbundet med forlænget overlevelse samt dokumenteret palliativ effekt, som ses hos en del patienter med EGFR-negative tumorer.

Spørgsmålet om brugen af kriteriet EGFR-negative/positive tumorer ved ordination af erlotinib er blevet drøftet i arbejdsgruppen. Til trods for at der var et klart ønske om at kunne anvende biologiske kriterier ved ordination af erlotinib, var der konsensus om, at der aktuelt blandt internationale eksperter på området ikke er enighed om, hvilken analysemetode der bedst vurderer tumors (patientens) EGFR-status. Der var enighed om, at ordinationskriterierne bør tages op til revision, når denne problemstilling er afklaret – formentlig inden for ca. 12 måneder.

En multivariat analyse fra det kliniske studie (3) har identificeret nedenstående levetidsforlængende faktorer:

- aldrig rygere (i studiet defineret som personer, der gennem hele livet totalt set har røget mindre end 100 cigaretter)
- adenocarcinom
- asiatisk oprindelse.

Patienter, der opfylder mindst ét af ovenstående kriterier og tilhører bruttopatientpopulationen, vurderes af arbejdsgruppen som tilhørende den gruppe, der klinisk vil have den største effekt af behandling med erlotinib. Det anslås således, at 55%, dvs. 245 patienter af bruttopatientpopulationen, vil opfylde mindst ét af de tre kriterier.

Fra et videnskabeligt perspektiv er brugen af en retrospektiv multivariat analyse til at identificere effektfaktorer problematisk. Ideelt set bør der gennemføres et prospektivt studie for at afklare ovenstående faktorerers betydning. Med de foreliggende data er der imidlertid ingen anden mulighed for at afgrænse indikationsgruppen, når der skal tages hensyn til forholdet ”faktorer forbundet med forlænget overlevelse”, som beskrives i markedsføringstilladelsen. Hvis brugen af retrospektive multivariate analyser ikke kan accepteres som metode til at identificere levetidsforlængende faktorer, er der ikke anden mulighed end tilbyde behandlingen til de i Tabel 2 estimerede 445 patienter per år.



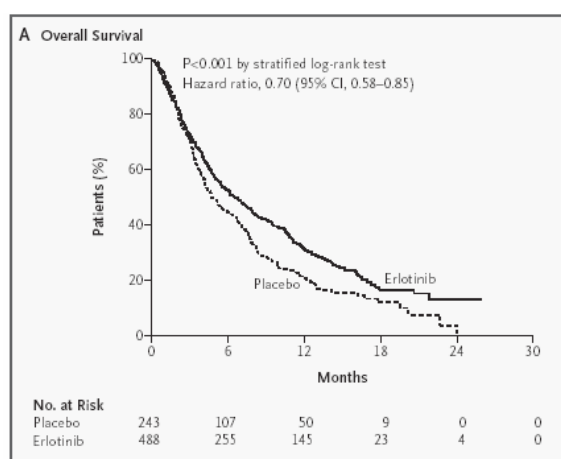
#### 4. Forventet effekt af behandlingen

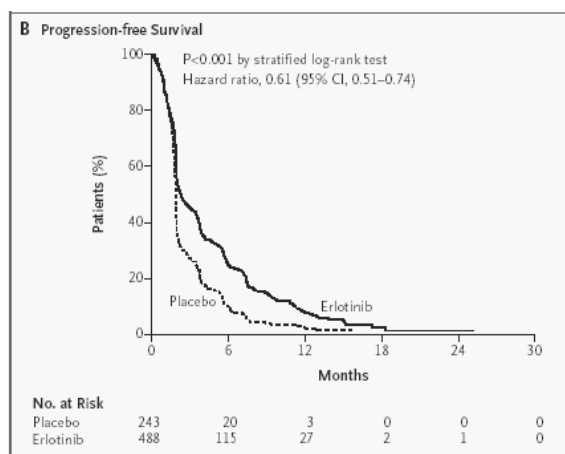
Resultaterne af erlotinibs effekt som 2./3. linje behandling er, at behandling med erlotinib til patientgruppen som helhed medfører en statistisk signifikant forbedring af overlevelsen. Således er den mediane overlevelse 6,67 måneder for patienter behandlet med erlotinib mod 4,70 måneder hos patienter, der fik placebo. Af de patienter, der fik erlotinib, var 31 % stadig i live et år efter behandlingen sammenlignet med 22 % i placebogruppen. Perioden uden progression i sygdommen var tilsvarende længere for patienter, der fik erlotinib. Studiet angiver ikke den gennemsnitlige overlevelse, hvilket ikke altid er muligt, da det kræver, at alle patienter følges, til de afgår ved døden, ligesom patienter, der tabes i opfølgingsperioden, kan påvirke resultatet. Dette til trods har vi valgt at foretage følgende skøn, baseret på figur 2 (4)

Idet der antages en lineær dødelighed i de 6-måneders intervaller, der angives under figuren, kan den forventede restlevetid for erlotinib-behandlede patienter opgøres til 10,88 måneder mod 9,15 måneder i placebogruppen, dvs. en forskel på 1,73 og altså ikke væsentligt forskelligt fra de 1,97 måneder, som var forskellen mellem de mediane overlevelser. Tilsvarende er forskellen i den progressionsfrie overlevelse 1,82 måneder. Samlet set kan det konkluderes, at effekten af at behandle en "uselekteret" patientgruppe er en knap 2 måneders forlængelse af overlevelsen.

Om danske patienter vil opleve samme levetidsforøgelse er usikkert, da studiepopulationen ikke nødvendigvis modsvarer den, der vil blive behandlet i Danmark. Fx er ingen patienter over 70 år repræsenteret i studiet, ligesom der er væsentligt flere asiater og aldrig rygere i studiets testpopulation end i den danske lungecancerpopulation (jf. ovenstående prædiktive faktorer). Modsat vil en selektering af de danske patienter målrette effekten til dem, der vil have størst gavn af behandlingen.

Figur 2.A og 2.B. Overlevelse i hhv. erlotinib- og placebogruppe (5)





## 4.1 Analyse af undergrupper

Selv om studiet af erlotinib ikke er designet til at vurdere effekt inden for de enkelte undergrupper, er resultaterne fra undergruppeanalyserne alligevel temmelig markante. I den multivariate analyse blev følgende tre karakteristika (udover EGFR-status) forbundet med forlænget overlevelse (6):

- tumors histopatologi
- patientens rygehistorie
- etnisk oprindelse.

I det følgende gennemgås evidens for de anførte karakteristikas betydning for overlevelsen.

### 4.1.1 Tumors histopatologi

Der findes en række forskellige former for ikke-småcellet lungecancer, hvoraf adenocarcinom og planocellulært carcinom er de mest almindelige. Celletypen har en vis – om end beskeden – betydning for overlevelsen. For at vurdere histopatologiens selvstændige effekt på overlevelsen er en multivariat analyse derfor nødvendig. I nedenstående Tabel 3 ses, at adenocarcinom har en selvstændig signifikant effekt på overlevelsen. Tages udgangspunkt i resultatet fra studiets univariate analyse, er der 2,4 måneders forskel mellem median levetiden for patienter med adenocarcinom i henholdsvis erlotinib- og placebogruppen. For undergruppen relateret til histopatologi er der ikke præsenteret Kaplan-Meier kurver, hvorfor det kan være vanskeligt at vurdere, om den mediane overlevelse er et rimeligt udtryk for den gennemsnitlige overlevelse, hvilket vi dog vil tillade os at antage. Patienter med adenocarcinom udgør ca. 50 % af patienter med ikke-småcellet lungecancer.

Tabel 3. Betydning af patienternes histopatologi

Faktor	Antal patienter	Univariat hazard ratio (95 % CI)	P-værdi	Multivariat hazard ratio (95 % CI)	P-værdi
Histopatologi					
Adenocarcinom	365	0,7 (0,6-0,9)	0,008	0,8 (0,6-0,9)	0,004
Øvrige	366	0,8 (0,6-1,0)	0,07		

#### 4.1.2 Patienters nuværende og tidligere rygevaner

Den helt dominerede risikofaktor er rygning. Det er derfor oplagt at interessere sig for erlotinibs virkning på ikke-småcellet lungecancer blandt rygere og ikke rygere. Resultaterne fra såvel den multivariate som den univariate analyse (7; 8) i BR.21 demonstrerer klart, at aldrig rygere har en væsentlig bedre effekt af behandlingen med erlotinib sammenlignet med tidligere og nuværende rygere.

Af Tabel 4 ses, at resultaterne af den univariate analyse viser, at den mediane overlevelse vurderes til at være 6,6 måneder længere ved behandling med erlotinib end i placebogruppen (skal have lov af Roche). Både den univariate og multivariate undersøgelse bekræfter rygningens selvstændige betydning for overlevelsen i relation til behandling med erlotinib. De signifikante resultater opnås, til trods for at andelen af aldrig rygere i studiepopulationen kun er 20 %. I Tabel 5 er resultaterne af den multivariate analyse præsenteret.

Tabel 4. Rygningens effekt på overlevelse ved behandling med erlotinib

	Erlotinib		Placebo		Hazard ratio (95 % CI)	Log-Rank P-værdi
	N	Median overlevelse i mdr. (95 % CI)	N	Median overlevelse i mdr. (95 % CI)		
Aldrig ryger	104	12,25 (10,61; 16,13)	42	5,62 (3,55; 8,05)	0,42 (0,28; 0,64)	<0,001
Ryger eller eks-ryger	358	5,52 (4,67; 6,51)	187	4,63 (3,88; 6,18)	0,87 (0,71; 1,05)	0,141
Ukendt	26	4,63	14	5,96 (3,25, 10,78)	1,09 (0,54, 2,21)	0,803

Tabel 5. Rygningens effekt på overlevelse ved behandling med Erlotinib, multivariat analyse

Faktor	Antal patienter	Univariat hazard ratio (95 % CI)	P-værdi	Multivariat hazard ratio (95 % CI)	P-værdi
Rygestatus					
Ryger eller eks-ryger	545	0,9 (0,7-1,0)	0,14	Ref.gruppe	
Aldrig ryger	146	0,4 (0,3-0,6)	<0,001	0,8 (0,6-1,0)	0,048
Ukendt	40	1,1 (0,5-2,6)	0,80	1,0 (0,7-1,5)	0,89

Andelen af patienter med ikke-småcellet lungecancer, som er aldrig rygere, udgør ca. 5% i Danmark (DLCR), og da adenocarcinom er den hyppigste lungecancerform blandt ikke rygere, vil antallet af aldrig rygere med anden histopatologi end adenocarcinom være meget begrænset.

#### 4.1.3 Etnisk oprindelse

I såvel BR.21 studiet (9) som andre studier har asiater størst effekt af behandling med TKI-stofferne erlotinib og gefitinib. Hazard ratio for asiater er 0,6 i BR.21 mod 0,8 for andre. I den multivariate analyse slår etnisk oprindelse således igennem som en selvstændig prædikator for effekten. I praksis vil antallet af asiatiske patienter, der vurderes behandlingsrelevante i Danmark, være særdeles begrænset.

Tabel 6. Betydning af etnisk oprindelse, univariat og multivariat analyse

Faktor	Antal patienter	Univariat hazard ratio (95 % CI)	P-værdi	Multivariat hazard ratio (95 % CI)	P-værdi
Race/etnisk oprindelse					
Asiatisk	91	0,6 (0,4-1,0)	0,06	0,7 (0,5-0,9)	0,01
Andre	640	0,8 (0,7-0,9)	0,01		

## 4.2 Konklusion om effekt

BR.21 blev ikke designet til prospektiv effektmåling på de 3 nævnte undergrupper, hvorfor beregning af overlevelsesgevinster for undergrupper videnskabeligt set kan kritiseres. Der kan således ikke gives et samlet estimat for den gennemsnitlige forventede overlevelse for den enkelte undergruppe. I bedste fald vil hele studiets effekt kunne tilskrives de 55%, som kan udvælges til behandling, dvs. 3,15 måneders ekstra overlevelse i gennemsnit, hvis der tages udgangspunkt i de estimerede 1,73 måneders gennemsnitlige meroverlevelse for hele gruppen. I praksis vil det nok være mindre, men hvor meget er vanskeligt at sige. I de følgende omkostnings-effektberegninger tages udgangspunkt i en gennemsnitlig yderligere overlevelse på 3 måneder med føl-somhedsanalyse fra 2-3,15 måneder.

## 5. Omkostninger

Omkostningsanalysen opdeles i hhv. omkostninger til erlotinib, de direkte afledte omkostninger til konsultationer mv. samt evt. besparelser på andre områder. En sundhedsøkonomisk omkostningsanalyse vil normalt også inkludere en analyse af de indirekte omkostninger, som beskriver produktionstab for samfundet, såfremt arbejdsudbuddet påvirkes af behandlingstilbuddet. Men da kun meget få patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer efter behandlings-svigt af mindst ét tidligere kemoterapiregime er erhvervsaktive, udelades de indirekte omkostninger fra omkostningsanalysen.

### 5.1 Omkostninger til behandling med erlotinib

En måneds forbrug af lægemidlet erlotinib (30 stk., 150 mg) koster 16.750 kr. Reduktionsdosis på 100 mg koster 14.290 kr. for 30 stk. (Kilde: Roche). De indikationer, som 'Second Opinion'-panelet hidtil har anvendt, adskiller sig ikke markant fra de ovenfor beskrevne, som er baseret på multivariat undersøgelsen. Ved vurdering af omkostningerne ved et behandlingsforløb kan der derfor tages udgangspunkt i de eksisterende erfaringer med brugen af erlotinib.

#### Odense Universitetshospital

Erfaringer fra Odense Universitetshospital (OUH) med erlotinib udleveret efter anbefaling fra 'Second Opinion'-panelet er, at 7 af de 37 patienter, der påbegyndte behandling i perioden januar-juni 2005, stadig var i behandling per 1. september 2005. Den samlede patientgruppe på 37 fik erlotinib i 2,54 måned, mens de førnævnte 7 patienter er behandlet i 5,14 måned. De afsluttede patienter blev behandlet i ca. 2 måneder. Der er således endnu ikke 'steady state'. Men hvis det antages, at de 7 patienter ender med at få behandling i gennemsnitligt 10 måneder, vil den samlede gruppe i gennemsnit have modtaget behandling i 3,5 måneder.

En senere opgørelse fra OUH viser, at ud af de 47 første patienter, der er blevet behandlet med erlotinib, er 12 (25 %) blevet reduceret i dosis til 100 mg, heraf 33 % inden for de første 8 dage og 50 % inden for 17 dage. Af de 12 er 4 blevet yderligere reduceret til 50 mg, heraf halvdelen inden for 2 måneder efter start på behandling. Hvis det antages, at de reducerede patienter i gennemsnit også bliver behandlet i 3,5 måned, og de reduceres efter hhv. 10 og 20 dage, samt at de, der reduceres til 50 mg, i gennemsnit reduceres efter 2 måneders behandling, så reduceres omkostningerne til

medicinforbruget med 3,6 %, hvilket er det estimat, der anvendes i omkostningsberegningerne.

Den forventede korte behandlingstid samt muligheden for hurtig dosisreduktion har betydet, at man ved behandlingsstart har valgt at sende medicinen til patienten for 10 dage ad gangen. Dermed reduceres spild af medicin væsentligt. På OUH fungerer dette i praksis ved, at patienten ca. 8 dage efter medicinudleveringen ringes op af en sygeplejerske, som spørger til bivirkninger, specielt hududslet og diarré. Er der ingen problemer, sendes 10 tabletter til patienten via apoteket, ellers reduceres dosis til 100 mg. Cirka 18 dage efter udlevering af de første tabletter ringes patienten igen op og udspørges om bivirkninger. Hvis der ikke er problemer, sendes yderligere 10 tabletter.

Første ambulante kontrol ligger ca. 30 dage efter behandlingens start. Der fokuseres på bivirkninger, og behandlingen fortsættes, hvis den tåles, og den almene tilstand ikke er forværret. I modsat fald standses behandlingen, alternativt medgives medicin til yderligere 30 dage. Anden ambulante kontrol finder sted ca. 60 dage efter start og ledsages af røntgenundersøgelse af lunger. Hvis sygdommen ikke kan vurderes ved røntgen alene, udføres CT-skanning. Er almentilstanden ikke forværret, og er der ikke progression at se ved røntgen, fortsættes behandlingen endnu 30 dage. Herefter er kontrol-intervallet 60 dage. Det bør bemærkes, at OUH's procedurer og kriterier for dosisreduktion ikke er identiske med de der blev anvendt i BR.21, hvorfor behandlingseffekten kan være en anden (og måske ringere) end den dokumenterede.

## 5.2 Medicinomkostninger

På baggrund af en behandling med en gennemsnitlig varighed på 3,5 måned, samt at en generel dosisjustering medfører en besparelse på 3,6 %, så er den gennemsnitlige medicinudgift per patient 56.524 kr. Ved antagelsen om, at 245 patienter vil kunne tilbydes behandling, vil de direkte udgifter årligt udgøre ca. 13,8 mio. kr., og ca. 25,2 mio. kr. hvis alle 445 patienter skal behandles.

Allerede i dag behandles en betragtelig del af den anbefalede patientpopulation med erlotinib på baggrund af indstilling fra 'Second Opinion'-panelet, hvorfor den samfundsmæssige merudgift vil være noget mindre. Da medicinen i dag betales af staten via aftalen om eksperimentel behandling, vil de amtslige omkostninger dog stige med det fulde beløb.

## 5.3 Behandlingsafledte omkostninger

Fra en organisatorisk synsvinkel er erlotinib et simpelt behandlingstilbud. Udover en række ambulante besøg vil behandlingen omfatte en CT-skanning hver 3. måned samt en række almindelige biokemiske tests. På sigt vil en eller anden form for EGFR-test kræves til afgørelse af, om TKI-behandling er indiceret eller ej. Erfaringen fra Rigshospitalet er, at en gennemsnitlig patient medfører behandlingsafledte omkostninger på ca. 5.000 kr.

## 5.4 Besparelser

Patienter, der behandles med og responderer på erlotinib, vil formentlig have et nedsat behov for anden palliativ behandling. Det er dog uvist, i hvilket omfang behovet bortfalder eller blot udskydes. Generelt savnes der data for sammenhængen mellem

funktionsniveau og forbrug af sundhedsydelser for cancerpatienter i Danmark, hvorfor det kunne være ønskeligt, at disse sammenhænge i fremtiden kan belyses bedre.

Dødeligheden for patienter, som opfylder kriterierne for behandling med erlotinib, er dog meget høj, hvorfor behandlingen formodentlig i nogen grad vil fortrænge anden palliativ behandling. Et canadisk studie om de økonomiske effekter af kemoterapi med docetaxel versus ”bedst understøttende pleje” finder dog ingen samlet reduktion i forbrug af andre ydelser for docetaxel-gruppen, hvorfor denne analyse i baseline har valgt ikke at medregne besparelser på andre ydelser (10).

## 6. Cost-effectiveness

Patienter, der ikke bliver behandlet med erlotinib, vil få anden palliativ behandling. Med tilkomst af nye muligheder for valg af kemoterapi til denne patientgruppe, fx pemetrexid (Alimta), samt vanskelighed ved p.t. at estimere, hvor mange der vil blive tilbudt den ene eller anden form for behandling, bliver det ikke praktisk muligt på rimelig vis at opgøre marginalomkostninger til behandling med erlotinib.

I tabel 7 tages udgangspunkt i gennemsnitligt 3,5 måneders forbrug, en gennemsnitlig meroverlevelse hos målgruppen på 3 måneder og ingen besparelser på anden behandling. Tabel 8 indeholder en antagelse om, at omkostninger til tests og opfølgning under behandling med erlotinib balanceres af besparelser til anden behandling.

Tabel 7. Beregninger af cost-effekt ratio under forskellige antagelser om effekt-andel

Effekt % i beh. gruppe	65 %	70 %	80 %	90 %	95 %	100 %
Behandling gruppe	361.101	335.308	293.394	260.795	247.069	234.716
Ej behandling gruppe	670.616	782.385	1.173.578	2.347.156	4.694.312	uendelig

Tabel 8. Beregninger af cost-effekt ratio under forskellige antagelser om effekt-andel med 5.000 kr. reduktion i omkostninger til anden behandling

Effekt % i beh. gruppe	65 %	70 %	80 %	90 %	95 %	100 %
Behandling gruppe	331.755	308.058	269.551	239.600	226.990	215.640
Ej behandling gruppe	616.116	718.801	1.078.202	2.156.404	4.312.809	uendelig

Som det ses, er omkostningseffekt-ratioen meget afhængig af antagelsen om meroverlevelse. Hvis der for behandlingsgruppen tages udgangspunkt i 3 måneders meroverlevelse (ca. svarende til de 95 % af effekten), så ligger omkostningseffekt-ratioen i begge tilfælde under de 250.000 kr., som sundhedsøkonomer ofte bruger som rette-

snor for, hvornår en behandling er omkostningseffektiv.<sup>1</sup> Hvis der fx antages en effekt på 2,5 måned for behandlingsgruppen, svarende til 80% effekt, så overstiger prisen per leveår i begge tilfælde de 250.000 kr. Betalingsviljen for restgruppen skal være over 1 mio. kr. per vundet leveår ved antagelse om min. 80% effekt til den identificerede behandlingsrelevante undergruppe. Dog kan der i praksis ofte være andre og mere hensigtsmæssige behandlingsalternativer til den gruppe, hvorfor cost-effekt ratioen ikke kan tolkes selvstændigt.

## 7. Organisation

Behandlingen med erlotinib er i dag centraliseret til Rigshospitalet, Odense Universitetshospital og Århus Universitetshospital i henhold til en aftale mellem 'Second Opinion'-panelet og det Nationale Koordinationsudvalg. Bliver erlotinib at betragte som en standard behandling, kan det administreres på enhver af de 11 onkologiske afdelinger i Danmark. Da der er tale om en relativ simpel og ukompliceret behandling, vurderes det, at der ikke vil være behov for særlig uddannelse.

Samlet set vurderes behovet for organisatoriske ændringer ved introduktion af erlotinib som standardbehandling som meget begrænsede. Erfaringen er, at det behandlede personale hurtigt opnår klinisk erfaring, herunder omkring behovet for reduktion af dosis. Decentralisering af behandlingen vurderes derfor at kunne frigøre nogle – om end relativt begrænsede – ressourcer fra centerafdelingerne. Behandling med erlotinib på decentrale afdelinger vil kun i beskednen grad øge arbejdsbyrden her fordi disse allerede nu i vid udstrækning varetager palliativ behandling af lungecancer patienter i det afsluttende sygdomsforløb.

### Referenceliste

1. Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N.Engl.J.Med.* 2005; 353(2):123-32.
2. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N.Engl.J.Med.* 2005; 353(2):133-44.
3. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N.Engl.J.Med.* 2005; 353(2):133-44.
4. Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N.Engl.J.Med.* 2005; 353(2):123-32.
5. Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N.Engl.J.Med.* 2005; 353(2):123-32.
6. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N.Engl.J.Med.* 2005; 353(2):133-44.
7. Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N.Engl.J.Med.* 2005; 353(2):123-32.
8. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N.Engl.J.Med.* 2005; 353(2):133-44.
9. Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N.Engl.J.Med.* 2005; 353(2):123-32.
10. Leigh NB, Shepherd FA, Kwong R, Burkes RL, Feld R, and Goodwin PJ. Economic analysis of the TAX 317 trial: docetaxel versus best supportive care as second-line therapy of advanced non-small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol.* 2002; 20(5):1344-52.

---

<sup>1</sup> Der findes ingen officiel grænse for, hvor meget et vundet leveår "må" koste i det danske sundhedsvæsen, men sundhedsøkonomer refererer ofte til det engelske NICE, som i nogle sammenhænge har anvendt et beløb svarende til ca. 250.000 kr.