

# EPO til behandling af blodmangel hos kræftpatienter

En medicinsk teknologivurdering

## Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

# EPO til behandling af blodmangel hos kræftpatienter

En medicinsk teknologivurdering

**EPO til behandling af blodmangel hos kræftpatienter – En medicinsk teknologivurdering**  
Udarbejdet af en projektgruppe i Sundhedsstyrelsen  
Udgiver: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering  
Ansvarlig institution: Sundhedsstyrelsen  
© Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, 2004  
Tryk: P.J.Schmidt Grafisk produktion

Emneord: EPO, erythropoietin, kræft, blodmangel, anæmi, MTV, medicinsk teknologivurdering, prioritering, behandling

Sprog: Dansk med engelsk resumé

URL: <http://www.cemtv.dk>

Version: 1.0

Versionsdato: 24.02.04

ISBN elektronisk udgave: 87-91437-18-0

ISSN elektronisk udgave: 1601-586X

Denne rapport citeres således:

Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering  
EPO til behandling af blodmangel hos kræftpatienter – En medicinsk teknologivurdering  
Medicinsk Teknologivurdering – 2004; 6(1)

---

**Serietitel: Medicinsk Teknologivurdering**

**Serieredaktion: Finn Børlum Kristensen, Mogens Hørdér, Leiv Bakketeig**

**Serieredaktionssekretær: Stig Ejdrup Andersen**

---

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til:  
Sundhedsstyrelsen  
Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering  
Islands Brygge 67  
2300 København S  
Tlf. 72 22 75 48  
E-mail: [cemtv@sst.dk](mailto:cemtv@sst.dk)  
Hjemmeside: [www.cemtv.dk](http://www.cemtv.dk)

Publikationen kan gratis hentes på [www.cemtv.dk](http://www.cemtv.dk)

## Forord

Formålet med denne rapport fra Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering (CEMTV) har været at undersøge, om kræftpatienter, som lider af blodmangel, og som er i kemoterapi, kan have gavn af behandling med erythropoietin (EPO). Hidtil har behandlingen af blodmangel hos denne patientgruppe primært bestået af blodtransfusion.

Rapporten har fokus på effekten af behandling med EPO og de potentielle konsekvenser, herunder de økonomiske, der vil være for det danske sundhedsvæsen, hvis man i stedet for blodtransfusion begynder at tilbyde EPO-behandling til denne gruppe af kræftpatienter.

Rapporten henvender sig til beslutningstagere, som skal tage stilling til, om EPO skal anbefales som et generelt tilbud til en større gruppe af kræftpatienter i kemoterapi. Endvidere henvender rapporten sig til de faggrupper, som varetager behandlingen af de patienter, som potentielt vil kunne få gavn af behandlingen i fremtiden. Rapporten vil ligeledes indgå i Sundhedsstyrelsens Kræftstyregruppes videre arbejde med kræftområdet.

Med denne rapport udsender CEMTV samtidig sin første såkaldte hurtige medicinske teknologivurdering (HMTV). En HMTV er en ny rapporttype fra CEMTV, hvor metodikken for MTV anvendes på en afgrænset problemstilling og på den foreliggende dokumentation.

CEMTV søger hermed at imødekomme beslutningstagerens ønske om MTV-rapporter, som relaterer sig til et konkret beslutningsproblem, og som kan gennemføres på kort tid (maks. seks måneder). Villkårene for en HMTV er dermed, at det er nødvendigt med en snævert afgrænset problemstilling og at prioritere vurderingens perspektiver. Heri ligger der en begrænsning for, hvad man i en HMTV kan udtale sig om, konkludere og anbefale.

Erfaringerne fra udarbejdelsen af denne rapport vil indgå i en senere samlet vurdering af anvendeligheden af HMTV som rapporttype i det danske MTV-program.

Centeret vil gerne takke medlemmerne af projektgruppen samt andre, der har bidraget til rapporten.

*Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering  
Februar 2004*

*Finn Børlum Kristensen  
Centerchef*



# Indhold

Sammenfatning	7
Executive summary	12
Læsevejledning	17
Ordliste	18
<b>1 Indledning og baggrund</b>	<b>20</b>
1.1 Baggrund for projektet	20
1.2 Formål og afgrænsning	20
1.3 Projektorganisation	21
1.4 Data og metoder	22
1.4.1 Teknologien og patientperspektivet	22
1.4.2 Organisation	22
1.4.3 Økonomi	23
<b>2 Teknologi og patientperspektiv</b>	<b>25</b>
2.1 EPO til behandling af blodmangel hos kræftpatienter	25
2.2 Patientgruppen	25
2.3 Nuværende behandling af blodmangel hos kræftpatienter	26
2.4 Indikationer for behandling med EPO	26
2.5 Evidens for effekt af EPO	27
2.6 Sammenligning af metaanalyse og DSO's retningslinjer	29
2.7 Bivirkninger og komplikationer jf. metaanalysen	29
2.8 Andre studier af betydning for EPO-behandling	30
2.9 Status over igangværende forskning i Danmark	31
2.10 Sammenfatning	31
<b>3 Økonomi og organisation</b>	<b>33</b>
3.1 Antal patienter	33
3.2 Resultat af litteratursøgning	33
3.3 Tilrettelæggelse af behandlingen	34
3.4 Ressourceforbrug og priser på de enkelte behandlingskomponenter	34
3.5 Beregning af gennemsnitsomkostninger med beslutningsmodel	37
3.6 Beregning af totale omkostninger pr. år	38
3.7 Cost-effectiveness-analyse	38
3.8 Diskussion	39
3.9 Sammenfatning	39
<b>4 CEMTV's perspektivering og anbefalinger</b>	<b>41</b>
Bilagsfortegnelse og litteratur	43



# Sammenfatning

## Baggrund

Kræftpatienter lider ofte af blodmangel. Årsagen til blodmanglen kan være relateret til såvel kræftsygdommen som til behandlingen med kemoterapi. Træthed er det hyppigste tegn på blodmangel hos kræftpatienter. Symptomet træthed hos patienter med kræft kan imidlertid have mange årsager og hæmoglobinniveauet er ikke den eneste faktor af betydning for trætheden. Blodtransfusion var indtil for 10 år siden den eneste behandling mod symptomgivende blodmangel hos kræftpatienter. Blodtransfusion er imidlertid forbundet med risiko for komplikationer for patienten, og donorblod er en begrænset ressource. Anvendelse af blodtransfusion til kræftpatienter i kemoterapi har derfor været forholdsvis restriktiv. Kliniske studier har vist, at behandling med erythropoietin (EPO) kan have effekt på blodmanglen hos patienter i kemoterapi. Flere lande i Europa anvender behandling med EPO til denne patientgruppe som et generelt tilbud, mens behandlingen i Danmark primært tilbydes patienter, som deltager i kliniske studier.

## Formål

Der er blandt danske onkologer et ønske om at indføre brug af EPO i behandlingen af blodmangel hos patienter med ondartede svulster i kemoterapi, jf. et forslag til retningslinjer fra Dansk Selskab for Onkologi (DSO), 2003. Denne MTV bidrager med en systematisk vurdering af den foreliggende kliniske evidens for brugen af EPO samt en vurdering af de økonomiske og organisatoriske konsekvenser. Rapporten fokuserer på de potentielle konsekvenser for det danske sundhedsvæsen ved at indføre denne behandlingsform til kræftpatienter med blodmangel, uden at patienterne indgår i egentlige kliniske studier. Den færdige rapport vil blive fremlagt for Sundhedsstyrelsens Kræftstyregruppe og er et bidrag til beslutningsgrundlaget for prioriteringen af kræftbehandlingen i Danmark.

Rapporten har med sit fokus taget udgangspunkt i DSO's forslag til retningslinjer. Ifølge dette er de tre mål med anvendelsen af EPO til behandling af blodmangel hos kræftpatienter at:

- Øge hæmoglobinniveauet i blodet
- Reducere behovet for blodtransfusioner
- Forbedre livskvaliteten.



## Metode

Som udgangspunkt for analyserne har man anvendt DSO's forslag til retningslinjer for anvendelsen af EPO. DSO's retningslinjer anbefaler, at EPO tilbydes alle kræftpatienter med blodmangel forårsaget af kemoterapi, hvor hæmoglobinkoncentrationen  $< 6,0$  mmol/l, og at EPO afhængigt af de kliniske omstændigheder kan gives til patienter med mindre alvorlig blodmangel (hgb mellem 6,0 og 7,5 mmol/l).

Selve analysen af teknologien og patientperspektivet er baseret på resultaterne fra en metaanalyse udarbejdet i forbindelse med et endnu ikke publiceret Cochrane-review, der er udarbejdet i regi af Cochrane Collaboration. Analysen af organisations- og økonomiaspekterne er baseret dels på litteraturstudier og dels på data og registerudtræk indsamlet i forbindelse med denne rapport.

## Resultater

Metaanalysen viste, at der ved EPO-behandling af blodmangel hos kræftpatienter opnås et øget hæmoglobinniveau i blodet og et reduceret behov for blodtransfusion. Sammenlignes gruppen af EPO-behandlede med den ikke-behandlede gruppe, fandtes der i gennemsnit for hele perioden en reduktion i forbruget af blodportioner på en (1) enhed. EPO-patienter modtog i gennemsnit 2,59 portioner mod kontrolgruppens 3,57 portioner. Effekten af EPO viser sig imidlertid først efter 2-4 uger. Derfor er der også set isoleret på forløbet efter fire uger. Her fandtes der kun en gennemsnitlig reduktion på 0,67 blodportion hos de EPO-behandlede (i forhold til kontrolgruppen). Metaanalysen viste således, at reduktionen i forbruget af blodportioner var moderat, men statistisk signifikant.

På grund af meget forskellige metoder kunne der i metaanalysen ikke foretages en konklusiv analyse af EPO-behandlingens effekt på livskvaliteten. I halvdelen af de undersøgte studier fandtes der med de anvendte målemetoder ingen forbedring af livskvaliteten ved EPO-behandling, mens der i den anden halvdel påvist en varierende positiv effekt. De anvendte målemetoder var imidlertid ikke sammenlignelige.

Metaanalysen viste endvidere en tendens til positiv indvirkning af EPO-behandling på hhv. kræftsvulstens størrelse og overlevelsen. Disse effekter var imidlertid ikke statistisk signifikante.

Bivirkningerne ved EPO-behandling i den undersøgte patientgruppe var primært en tendens til forhøjet blodtryk.

Uden for metaanalysens afgrænsede patientgruppe er der også foretaget nogle undersøgelser af effekten af EPO på kræftpatienter. Her er der for nylig publiceret to artikler og en redaktionel kommentar, som rejser mistanke om, at

der kan være en sammenhæng mellem EPO-behandling og sygdomstilbagefald/overdødelighed. De mulige negative effekter er baseret på foreløbige data. Der er således foreløbig ikke evidens for de mulige negative effekter af EPO. Flere kliniske undersøgelser er nødvendige for at afklare en evt. sammenhæng mellem EPO-behandling og sygdomstilbagefald/overdødelighed.

Den gennemførte analyse af de økonomiske konsekvenser af forslaget fra DSO viser, at der skønsmæssigt årligt er ca. 3.335 patienter, som vil skulle tilbydes behandling med EPO, hvis forslaget følges. Gennemsnitsomkostningerne pr. patient, som behandles med EPO, vil være 46.000-64.000 kr. (35.000-41.000 kr. pr. patient med 30% indkøbsrabat på medicinen). Gennemsnitsomkostningerne ved blodtransfusion er beregnet til ca. 4.000 kr. pr. patient. De samlede samfundsøkonomiske omkostninger ved at tilbyde EPO som beskrevet i DSO's forslag vil således udgøre 153-212 mio. kr. (116-138 mio. kr. med 30% indkøbsrabat på medicinen).

Anvendelsen af EPO i stedet for blodtransfusion indebærer en gennemsnitlig omkostning på ca. 109.000 kr. (77.755 kr. med 30% indkøbsrabat på medicinen) pr. ekstra patient, som responderer på behandlingen ved at få EPO i stedet for blodtransfusion.

Forslaget fra DSO indebærer, at EPO-behandling også skal tilbydes patienter med mindre alvorlig blodmangel (hgb mellem 6,0 og 7,5 mmol/l) afhængigt af de kliniske omstændigheder. Det er usikkert, i hvilket omfang denne gruppe patienter i dag modtager transfusion, og hvor stor en del de udgør af den estimerede patientgruppe på de i alt ca. 3.335 patienter, som har modtaget blodtransfusion. Det er i ovenstående beregninger antaget, at de udgør en meget lille andel af patienterne, idet praksis på kræftafdelingerne i dag er primært at tilbyde blodtransfusion til patienter med en hgb <6,0 mmol/l.

Ved vurdering af holdbarheden af beregningerne for de kommende år bør der være fokus på udviklingen i antallet af patienter og prisen på EPO. Hvis antallet af patienter med ondartede svulster i kemoterapi vokser, og/eller indikationerne for EPO-behandlingen udvides, vil dette forøge de samlede omkostninger. Tilsvarende vil en stigende pris, eller faldende rabat, medføre øgede fremtidige omkostninger. Hvis prisen på EPO falder, vil det tilsvarende betyde lavere omkostninger pr. patient. Ændringer i disse forhold er relevante temaer for fremtidige MTV-projekter på dette område.

## CEMTV's perspektivering og anbefalinger

- Ved behandling med EPO opnås et øget hæmoglobinniveau i blodet og et reduceret behov for blodtransfusion. Effekten dokumenteres fortrinnsvis ved måling af hæmoglobinkoncentrationen i blodprøver, men derudover ses der en moderat, men signifikant reduktion i behovet for blodtransfusion på gennemsnitligt en blodportion pr. patient i EPO-behandling. Be-

handling med EPO af kræftpatienter med blodmangel er således ikke en erstatning for blodtransfusioner, men kun et supplement. Denne relativt beskedne effekt på reduktionen i blodforbruget skal sammenholdes med de samfundsøkonomiske omkostninger ved behandlingen, der med det nuværende omkostningsniveau er beregnet til minimum 116-138 mio. kr. pr. år.

- Indtil nu foreligger der ikke tilstrækkelig evidens for, at behandling med EPO har effekt på selve kræftsygdommen. Behandling med EPO kan således ikke betragtes som en behandling af kræftsygdommen, men snarere som en behandling af bivirkningerne ved kemobehandlingen.
- Blandt andet på grund af de høje omkostninger, bør der foreligge mere sammenlignelige undersøgelser og således en højere grad af evidens for effekten af EPO-behandling på livskvaliteten, før der tages stilling til, om behandling med EPO kan anbefales som et generelt tilbud til en større gruppe af kræftpatienter med blodmangel i kemobehandling. Dette er i overensstemmelse med den del af anbefalingen fra DSO's arbejdsgruppe, som omhandler livskvalitet: »Udvalget finder, at den publicerede effekt af hæmoglobinkorrektionen på livskvalitet enten er for usikker eller for beskeden til at afføde anbefaling om anvendelse af EPO alene på indikationen: bedring af livskvalitet. Udvalget anbefaler, at der gennemføres yderligere (gerne diagnoserelaterede) fase 3-undersøgelser med EPO, hvor effekten på livskvalitet og dennes relation til hæmoglobinkoncentrationsændringer vurderes«. I denne sammenhæng er det derfor relevant at drøfte, hvor mange ressourcer der skal anvendes til behandling af bivirkninger ved en behandling. Rapportens resultater kan således være et input til en diskussion om prioritering på kræftområdet.
- I flere lande i Europa er man begyndt mere systematisk at anvende EPO til behandling af blodmangel hos kræftpatienter med ondartede svulster i kemoterapi. I Danmark anvendes EPO primært i kliniske studier. Med baggrund i de nye undersøgelser, som rejser mistanke om en negativ effekt hos andre patientgrupper på kræftsvulstens størrelse og på overlevelsen, bør det overvejes fortsat kun at tilbyde EPO til en snæver patientgruppe, primært kræftpatienter i kemoterapi med en  $\text{hgb} < 6,0 \text{ mmol/l.}$ , indtil der foreligger yderligere kliniske undersøgelser, som kan afklare dette.
- Den i metaanalysen undersøgte patientgruppe omfatter både patienter, som er i palliativ og i kurativ behandling, og der skelnes ikke mellem disse. Det kunne imidlertid være hensigtsmæssigt at skelne mellem de to patientgrupper. Specielt bør man være opmærksom på, at EPO-behandling, når den anvendes profylaktisk eller til patienter i intenderet kurativ strålebehandling, måske kan medføre en overdødelighed. Indtil bedre undersøgelser foreligger, kan der stilles spørgsmålstegn ved, om EPO skal anvendes i et kurativt forløb til patienter med et hæmoglobinniveau på mellem 6,0 og 7,5 mmol/l eller højere.

- Det kan ligeledes være relevant at gennemføre flere diagnoserelaterede studier, idet nogle patientgrupper måske kan have større effekt af behandling med EPO end andre.
- Det er etisk set vigtigt at drøfte, om man skal anvende blod fra et frivilligt donorkorps til at behandle blodmangel, når man har et stof (EPO), som har samme effekt, men som er meget dyrere. Denne problematik er imidlertid ikke kun gældende for kræftområdet, men er generel for blodtransfusionsområdet.

**Ud fra en samlet betragtning** anbefales det, at behandling med EPO ikke på nuværende tidspunkt tages i rutinemæssig anvendelse, men videreføres under protokol, indtil der foreligger tilfredsstillende dokumentation for effekten på livskvalitet, kræftsvulstens størrelse og overlevelse samt for bivirkninger ved behandlingen. Hvis der på et senere tidspunkt fremkommer en mere overbevisende dokumentation af effekten, og/eller prisen for behandlingen falder, vil det være relevant at foretage en fornyet vurdering, fx i form af en MTV.

# Executive summary

## Background

Cancer patients often suffer from anaemia. The causes for anaemia can be linked to the cancer disease itself as well as to the treatment with chemotherapy. Fatigue is the most common sign of anaemia in cancer patients. However, in cancer patients this symptom can have many causes, and the haemoglobin level is not the only significant factor in relation to the fatigue. Until 10 years ago blood transfusion was the only treatment for symptomatic anaemia in cancer patients. However, blood transfusion involves the risk of complications for the patient, and donor blood is a limited resource. The practice of offering blood transfusions to cancer patients in chemotherapy has therefore been rather restrictive. Clinical studies have demonstrated that treatment with EPO (erythropoietin) can have a positive effect on anaemia in cancer patients undergoing chemotherapy. Several European countries offer EPO treatment to this patient group on a routine basis, while in Denmark this treatment is primarily offered to patients participating in clinical studies.

## Purpose

Among Danish oncologists there is a wish to introduce the use of EPO in the treatment of anaemic patients with malignant tumours undergoing chemotherapy, cf. the suggested guidelines of the Danish Society for Oncology (DSO) from 2003. This health technology assessment (HTA) offers a systematic assessment of the existing clinical evidence on the use of EPO, and an assessment of the economic and organisational consequences. It focuses on the potential consequences within the Danish health service, if this mode of treatment is offered to patients outside of actual clinical studies. The completed report will be presented to the Cancer Steering Group at the National Board of Health, and may support the work of prioritising within the field of cancer treatment in Denmark.

The report has taken the suggested guidelines of the DSO as its starting point. According to these guidelines, the 3 principal aims of treating anaemic cancer patients with EPO are:

- to increase the haemoglobin level in blood
- to reduce the need for blood transfusions
- to improve the quality of life

## Methods

The report's analyses are based on the DSO's suggested guidelines on the use of EPO. These guidelines recommend that EPO be offered to all those cancer patients with a haemoglobin concentration  $<6,0$  mmol/l, who suffer from chemotherapy-induced anaemia, and that EPO, depending on the clinical circumstances, may be given to patients suffering from less severe anaemia (a hgb between 6.0-7.5 mmol/l).

The part of the analysis focusing on the technology involved and on the patient perspective is based on the results of a meta-analysis conducted under the auspices of the Cochrane Collaboration for a Cochrane Review, which has not yet been published. The analysis of the organisational and economic aspects is based partly on studies of literature, and partly on data as well as on extracts from registers, which have been collected for this report.

## Results

The meta-analysis demonstrates that treating anaemic cancer patients with EPO results in an increased haemoglobin level in the blood as well as in a reduction in the need for blood transfusions.

When the group of EPO-treated patients was compared with the non-treated group of patients, a reduction in the consumption of blood units for the entire period was observed, at an average of one unit per patient. On average EPO patients received 2.59 blood units while the control group received 3.57 blood units. However, the effect of EPO does not occur until 2-4 weeks after the treatment has commenced. Therefore, the patients' consumption of blood 4 weeks into the treatment has also been studied in isolation. At this stage an average reduction of only 0.67 blood unit was found in the EPO-treated patients (when compared with the control group). Thus, the meta-analysis showed that the reduction in blood units was moderate, yet statistically significant.

Due to very different methodologies, the meta-analysis could not yield a conclusive analysis of the effect of EPO treatment on the quality of life. In one half of the studies examined, the applied methods of measurement showed no improvement in the quality of life among patients treated with EPO. The other half showed a variable positive effect. However, the applied methods of measurement were not comparable.

Moreover, the meta-analysis showed signs that the EPO treatment had positive effects on tumour response and survival respectively. However, these effects were not statistically significant.

The primary side effect of EPO treatment noted in the examined patient group was a tendency towards hypertension.

In addition to the meta-analysis (with its delimited patient group), the effect of EPO on cancer patients has been studied on a couple of other occasions. In this connection two articles and one editorial comment have recently been published, raising suspicion that there might be a connection between EPO treatment and relapse of disease/excessive mortality. The possible negative effects are based on preliminary data. Thus, there is no evidence at present of the possible negative effects of EPO. More clinical studies are needed in order to clarify whether there is any connection between EPO treatment and relapse of disease/excessive mortality.

The conducted analysis of the economic consequences of the suggestions made by the DSO, shows that an estimated 3.335 patients would annually have to be offered EPO treatment if the suggestions are followed. The average cost per patient treated with EPO will be DKK 46.000-64.000/EURO 6.175-8.591 (DKK 35.000-41.000/EURO 4.698-5.503 per patient with a quantity discount rate of 30% on the medicine). The average cost of blood transfusions has been estimated at approximately DKK 4.000/537 EURO per patient. The total socio-economic costs of offering EPO as described in the suggestions of the DSO thus amount to approximately DKK 153-212 million/EURO 20-28 million (DKK 116-138 million/EURO 15-18 million with a quantity discount rate of 30% on the medicine).

Employing EPO instead of blood transfusions involves an average cost of approximately DKK 109.000/EURO 14.631 per additional patient (DKK 77.755/EURO 10.437 with a quantity discount rate of 30% on the medicine), who responds to the treatment when receiving EPO instead of blood transfusions.

The suggestions of the DSO entail that EPO treatment should also be offered to patients with less severe anaemia (a hgb between 6.0-7.5 mmol/l), depending on the clinical circumstances. However, the extent to which these patients are given blood transfusions today is uncertain, as is their proportion of the total estimated patient group of approximately 3.335 patients who have received blood transfusions. In the above calculations it has been estimated that these patients make up a very small part of the total patient group, as it is standard procedure in cancer wards today to offer blood transfusions primarily to patients with a hgb <6.0 mmol/l.

When assessing the validity of the calculations for the coming years, we should focus on the development in patient numbers and the development of the price of EPO. If the number of patients with malignant tumours in chemotherapy increases and/or the indications for EPO treatment are extended, the total costs will increase. Correspondingly, a rise in price or a falling discount rate, will lead to increasing costs in the future. If the price of EPO falls, the cost per patient will become lower. Changes in these factors are relevant topics for future HTA projects focusing on this area.

## Perspectives and Recommendations of the Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment

- By treating with EPO an increased haemoglobin level in the blood as well as a reduction in the need for blood transfusions are obtained. The effect is chiefly documented by measuring the concentration of haemoglobin in blood tests. Moreover, a moderate but significant reduction in the need for blood transfusions is observed: on average one blood unit per patient receiving EPO treatment. Thus, EPO treatment of anaemic cancer patients should not be regarded as a replacement of blood transfusions, but rather as a supplement. This relatively moderate effect on the reduction in the consumption of blood should be measured against the socio-economic costs of the treatment, which are estimated at a minimum of DKK 116-138 million/EURO 15-18 million per annum, based on the present level of cost.
- At present there is not sufficient evidence that EPO treatment has an effect on the cancer disease itself. Therefore, EPO treatment should not be regarded as a treatment of cancer as such, but rather as a treatment of the side effects of the chemotherapy.
- Moreover, partly due to the high costs, more comparable studies and thus more evidence on the effect of EPO treatment on the quality of life are needed, before it can be decided whether EPO treatment should be recommended generally to a larger group of anaemic cancer patients undergoing chemotherapy. This is in accordance with those of the DSO working group's recommendation, which deals with quality of life. "The working group finds that the published effect of the haemoglobin correction on the quality of life is either too uncertain or too moderate to recommend the use of EPO solely on the basis of the indication: improving the quality of life. The working group recommends that further phase 3 clinical studies on EPO (preferably diagnosis-related) be conducted, assessing the effect on the quality of life and its relation to the changes in the haemoglobin concentration". In this connection it is relevant to discuss how many resources should be spent on treating the side effects of a treatment. The results of this report may thus be used to discuss priorities in the field of cancer treatment.
- Several countries in Europe have begun to use EPO systematically in the treatment of anaemic cancer patients with malignant tumours in chemotherapy. In Denmark EPO is primarily used in clinical studies. In the light of the new studies, which raise suspicion about negative effects on size of the cancer tumour and on survival in other patient groups, it is worthwhile considering continuation of the practice of offering EPO to a small group of patients only, primarily cancer patients in chemotherapy with a  $\text{hgb} < 6 \text{ mmol/l}$ , until we have further clinical studies which may help clarify this.



- The patient group studied in the meta-analysis includes both patients who are undergoing palliative and curative treatment, and no distinction is made between them. However, it would perhaps be appropriate to distinguish between these patient groups. In particular, we should note that EPO treatment when used prophylactically or on patients in curative intended radiotherapy, may perhaps result in excessive mortality. Until better clinical studies exist, it may be questioned whether EPO should be used on patients with haemoglobin levels between 6-7,5 mmol/l who are undergoing curative treatment.
- Similarly, it may be relevant to conduct more diagnosis-related clinical studies, as some patient groups will perhaps benefit more from EPO treatment than others.
- Ethically it is important to discuss whether we should use the blood from voluntary donors to treat anaemia when we have a substance (EPO) with the same effect, but which is much more expensive. This problem applies to the area of blood transfusion in general, and not only to the area of cancer.

**On these grounds** it is recommended that EPO treatment at present should not be used on a routine basis, but should be continued in clinical studies until more satisfactory documentation is available regarding the effect on quality of life, on the size of the cancer tumour, on survival and regarding the side effects of the treatment. If, at a later stage, more convincing evidence becomes available, concerning the effect of EPO treatment and/or showing that the cost of the treatment is falling, it will be relevant to conduct a new assessment, e.g. in the form of a HTA.

# Læsevejledning

Rapporten er udarbejdet af en tværfaglig projektgruppe, som tilsammen er ansvarlig for rapportens indhold.

Rapporten består af fire kapitler. Endvidere er der udarbejdet to baggrundsnotater (bilag 1 og 2) for hhv. kapitel 2 og 3. Bilagene kan læses i deres fulde længde på [www.cemtv.dk](http://www.cemtv.dk), og der er direkte link til dem fra bilagsoversigten.

- Rapporten indledes med en kort **sammenfatning** af rapportens samlede indhold.
- Herefter følger en engelsk oversættelse af sammenfatningen.
- **Kapitel 1** beskriver baggrunden for og formålet med projektet samt de anvendte metoder i forbindelse med udarbejdelsen af rapporten.
- **Kapitel 2** gennemgår indholdet af et sæt retningslinjer, som er udarbejdet af Dansk Selskab for Onkologi (DSO) for anvendelsen af EPO til behandling af blodmangel hos kræftpatienter i kemoterapi. Retningslinjerne sammenholdes med resultaterne fra et endnu ikke publiceret Cochrane-review, som beskriver den behandlingseffekt, som kan forventes ved anvendelse af EPO.
- **Kapitel 3** undersøger på baggrund af indsamlede data om organisation og økonomi, hvilke organisatoriske og sundhedsøkonomiske konsekvenser en evt. anbefaling om behandling til den givne patientgruppe vil have.
- **Kapitel 4** sammenholder de fundne resultater og omhandler CEMTV's perspektivering og anbefalinger.

# Ordliste

**Anæmi** – blodmangel

**Cost-effectiveness-analyse** – en økonomisk analyseform, hvor alternativets effekter måles i fysiske enheder. Forholdet mellem omkostninger og effekter beregnes og kan benyttes ved sammenligninger mellem alternativer

**DRG – Diagnoserelaterede grupper** – et Case-mix-system, som anvendes i den danske sygehussektor til afregning af mellemamtslige patienter på basisniveau – og som redskab til at analysere omkostninger og aktivitet på landets sygehuse

**Effektmål** – udtryk eller mål for den samlede effekt af behandlingen, fx hæmoglobinniveau i blodet. Kan opdeles i subjektive og objektive (patient- eller lægevurderede) effektmål

**Evidensbaseret medicin** – ofte forkortet EBM. At træffe kliniske beslutninger ud fra en samvittighedsfuld udvælgelse, analyse og implementering af den mest relevante, tilgængelige klinisk videnskabelige litteratur

**Følsomhedsanalyse** – en systematisk og kvantitativ analyse af usikkerheden i en økonomiske analyse, hvor betydningen for resultatet af ændrede forudsætninger beregnes

**Gennemsnitsomkostning** – de totale omkostninger divideret med det totale antal producerede enheder opgjort for en given tidsperiode

**HMTV** – Hurtig medicinsk teknologivurdering er en fokuseret, systematisk og alsidig vurdering af forudsætninger for og konsekvenser af anvendelsen af medicinsk teknologi, hvor vurderingen baseres på foreliggende viden. Fokuseret betyder eksempelvis, at vurderingen omhandler anvendelsen af en konkret teknologi i forhold til en specifik patientgruppe

**Hypertension** – forhøjet blodtryk

**Hæmoglobinniveau** – »blodprocent«

**Incidens** – antal tilfælde af en sygdom, som opstår i løbet af en given periode (oftest 1 år) i en afgrænset befolkning. Sammenlign med prævalens

**Inkrementale** (cost-effectiveness-forhold) – forholdet mellem forskellen i omkostninger ved to behandlinger og forskellen i behandlingernes effekt.

**Malign** – ondartet

**Metaanalyse** – sammenfatning af resultater fra flere uafhængige undersøgelser med statistiske metoder med det formål at skaffe sig et overblik. Ud over ved den statistiske analysemetode adskiller metaanalysen sig fra den traditionelle oversigtsartikel ved, at dataindsamlingen bygger på en nøje udformet protokol, der har til hensigt at minimere bias. Det betyder, at de i metaanalysen citerede artikler udvælges efter gennemskuelige kriterier og ikke blot er et udtryk for eksempelvis forfatterens egne præferencer

**Omkostningseffektivitet** (også kaldet teknisk effektivitet) – den teknisk set bedste udnyttelse af givne ressourcer målt ved forholdet mellem effekt og input

**Prospektiv** – fremadskuende

**Prævalens** – antal tilfælde af en sygdom på et givet tidspunkt i en afgrænset befolkning. Sammenlign med incidens

**Præventivt studie** – forebyggende studie. I denne rapport bruges det om studier, hvor der er givet EPO med henblik på at forebygge, at patienterne udvikler blodmangel

**QoL – quality of life** – livskvalitet

**Randomiseret, kontrolleret klinisk forsøg (RCT)** – lodtrækningsforsøg. Rationelt tilrettelagt (klinisk) undersøgelse med det formål at undersøge effekten af en behandlingsform. For at undgå subjektive fejl udføres forsøgene ofte »dobbeltblindt«, således at hverken patienten eller lægen ved, om patienten får undersøgelsespræparatet eller sammenligningspræparatet. Det er helt afgørende, at behandlingerne tildeles tilfældigt (randomiseret) mellem de behandlede grupper

**Retrospektiv** – bagudskuende

**Økonomisk model** – en analytisk struktur til estimering af forventede resultater (målt i omkostninger og effekter) ved hjælp af data fra flere kilder. Modeller anvendes ofte, hvor evidensen er mangelfuld og må suppleres med antagelser, for at det samlede resultat kan vurderes.

# 1 Indledning og baggrund

## 1.1 Baggrund for projektet

Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering (CEMTV) blev i marts 2003 af Sundhedsstyrelsens Kræftstyregruppe anmodet om at gennemføre en medicinsk teknologivurdering (MTV) vedrørende anvendelse af erythropoietin (EPO) til behandling af blodmangel hos kræftpatienter med ondartede svulster. Baggrunden var en henvendelse fra Dansk Selskab for Onkologi (DSO) til Sundhedsstyrelsens Kræftstyregruppe med forslag til retningslinjer for anvendelsen af EPO til denne patientgruppe (1).

CEMTV vurderede, at behandling med EPO til kræftpatienter var en teknologi på vej ind i det danske sundhedsvæsen. En eventuel beslutning om at tilbyde denne behandlingsform uden for egentlige kliniske studier kunne understøttes af en MTV.

Rapporten skal bidrage med et dokumenteret grundlag for fremtidig planlægning og beslutningstagning vedrørende en eventuel indførelse af EPO til behandling af blodmangel hos kræftpatienter i kemoterapi. Rapporten henvender sig således både til beslutningstagere og til de faggrupper, som varetager behandlingen af kræftpatienter.

CEMTV har tidligere medvirket i en vurdering af EPO i forbindelse med et internationalt MTV-projekt om teknologi til begrænsning af blodtransfusioner indenfor kirurgien (2).

## 1.2 Formål og afgrænsning

En tværfaglig projektgruppe fik ansvaret for at udarbejde en MTV med særlig fokus på at vurdere behandlingseffekter og økonomiske forhold ved at anvende EPO som erstatning for eller supplement til blodtransfusion til kræftpatienter i kemoterapi. DSO's forslag til retningslinjer for anvendelse af EPO til kræftpatienter (1) danner baggrund for denne MTV's fokusering og afgrænsning. Forslaget fra DSO er beskrevet mere udførligt i afsnit 2.4 samt i bilag 1 og 2.

Denne MTV's formål er at forholde sig til de MTV-spørgsmål, som DSO's retningslinjer rejser. Teknologien og patientperspektivet er således primært analyseret ud fra retningslinjernes mål med EPO-behandlingen. Målene er at:

- Øge hæmoglobinniveauet i blodet
- Reducere behovet for blodtransfusioner
- Forbedre livskvaliteten.

Tilsvarende er der gennemført en analyse af de organisatoriske og økonomiske konsekvenser af forslaget. Denne omfatter beregning af:

- Etablerings- og driftsudgifter ved brug af EPO i behandlingen af blodmangel i denne patientgruppe
- De samfundsøkonomiske omkostninger ved brug af EPO i behandlingen af blodmangel i denne patientgruppe sammenholdt med den nuværende behandling og eventuelle alternativer
- Omkostningseffektiviteten ved de beskrevne behandlingsmetoder.

### 1.3 Projektorganisation

Projektgruppen blev nedsat af CEMTV i maj 2003. Udgangspunktet for sammensætningen har været at sikre tilstrækkelig bredde og ekspertviden, men samtidig at begrænse antallet af deltagere. De enkelte projektdeltagere har ikke haft konkurrerende interesser. Projektet har været fuldt finansieret ved CEMTV's egne midler.

Projektgruppen bestod af:

Mette Kjølby, formand, ledende MTV-konsulent, cand.odont., ph.d., MTV-enheden ved Århus Universitetshospital

Malene Vestergaard, projektleder, afdelingslæge, speciallæge i samfundsmedicin, CEMTV, Sundhedsstyrelsen

Helle Pappot, afdelingslæge, speciallæge i intern medicin (medicinsk onkologi), dr.med., Onkologisk Klinik, Rigshospitalet

Kristian Kidholm, fuldmægtig, cand.rer.soc., ph.d. (sundhedsøkonomi), Forsknings- og Udviklingsafdelingen, Odense Universitetshospital

Sanne Leschly Jacobsen, sygeplejerske, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet.

Arbejdsgruppen nedsat af Dansk Selskab for Onkologi, som har udarbejdet forslaget til retningslinjer for anvendelsen af EPO til kræftpatienter (1), har fungeret som referencegruppe for projektet.

Referencegruppen bestod af:

Lisbeth Juhler Andersen, overlæge, Onkologisk Afdeling, Aalborg Sygehus

Olfred Hansen, overlæge, ph.d., Onkologisk Afdeling, Odense Sygehus

Jørn Herrstedt, overlæge, dr.med., Onkologisk Afdeling, Amtssygehuset i Herlev

Peter Michael Vestlev, overlæge, Onkologisk Afdeling, Hillerød Sygehus

Torben Palshof, overlæge, dr.med., Onkologisk Afdeling, Århus Kommunehospital

Lise Pedersen, ledende overlæge, Palliativ medicinsk afdeling, Bispebjerg Hospital

Lena Specht, overlæge, dr.med., Onkologisk Klinik, Rigshospitalet

Mikael Rørth, klinikchef, professor, overlæge, dr.med., Onkologisk Klinik, Rigshospitalet.

## 1.4 Data og metoder

Som udgangspunkt for analyserne har man anvendt DSO's forslag til retningslinjer for anvendelsen af EPO (1). Selve analysen af teknologien og patientperspektivet er baseret på resultaterne fra et endnu ikke publiceret Cochrane-review (3; 4). Analysen af organisations- og økonomiaspekterne er baseret dels på litteraturstudier og dels på data og registerudtræk indsamlet i forbindelse med denne rapport.

### 1.4.1 Teknologien og patientperspektivet

I forbindelse med igangsætning af projektet blev det klart, at Cochrane Collaboration forventede at publicere et Cochrane-review omhandlende brug af EPO til kræftpatienter inden for 3-6 måneder. Cochrane Collaboration er et internationalt netværk, som udfærdiger systematiske gennemgange (såkaldte Cochrane-reviews) af effekten af sundhedsvæsenets indsats. Arbejdsmetoderne bag bygger på tankegangen bag evidensbaseret medicin (EBM) og evidencegradering. For yderligere oplysninger om evidensgradering henvises til »Levels of Evidence and Grades of Recommendation« udarbejdet af National Health Service Research and Development Programme, Centre for Evidence-Based Medicine i Oxford [www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp).

Projektgruppen besluttede i maj 2003 i samråd med referencegruppen at afvente publikationen af Cochrane-reviewet med henblik på direkte at anvende reviewets resultater. Alternativet var, at projektgruppen anvendte internationalt publicerede kliniske retningslinjer og MTV-rapporter og søgte at opdatere disse med den senest offentliggjorte videnskabelige litteratur. Projektgruppen vurderede, at arbejdet med at opdatere tidligere litteraturoversigter ikke ville kunne opnå samme høje kvalitet som et Cochrane-review, og at der heller ikke kunne opnås en tidsmæssig gevinst.

Cochrane-reviewet blev siden forsinket, men projektgruppen har undervejs fået adgang til resultaterne fra det endnu ikke publicerede review (4). Resultaterne herfra adskiller sig ikke væsentligt fra tidligere publicerede undersøgelser (5-7; 8), men omfatter som noget nyt en metaanalyse. Forfattergruppen bag Cochrane-reviewet har, udover en detaljeret litteraturgennemgang, suppleret metaanalysen med resultaterne af en række endnu ikke offentliggjorte undersøgelser. Resultaterne fra de endnu ikke offentliggjorte undersøgelser er indhentet i samarbejde med forfatterne til den hidtil mest grundige litteraturgennemgang fra 2001 (7). Forslaget til retningslinjerne fra DSO bygger på en anden forfattergruppes forslag til evidensbaserede retningslinjer for EPO-behandling (5). Da det drejer sig om to forskellige forfattergrupper, er metaanalysen i denne rapport sammenholdt med forslag til retningslinjer fra DSO.

### 1.4.2 Organisation

Der er ikke gennemført særskilte undersøgelser af de organisatoriske konsekvenser af anvendelsen af EPO, idet det er projektgruppens vurdering, at de organisatoriske konsekvenser vil være begrænsede. Selve behandlingen med

EPO består af en simpel indsprøjtning og kan derfor udføres på alle ambulatorier tilknyttet de onkologiske afdelinger på sygehusene, hvor behandlingen for blodmangel også foregår i dag.

Arbejdstilrettelæggelsen ved behandling med EPO er dog belyst, idet der i forbindelse med undersøgelsen af de økonomiske konsekvenser er foretaget en beskrivelse af de opgaver, som hhv. læge og sygeplejerske skal udføre, og ressourceforbruget herved. Denne beskrivelse indgår i bilag 2 om de organisatoriske og økonomiske konsekvenser af brugen af EPO.

### 1.4.3 Økonomi

Der er foretaget en modelbaseret sundhedsøkonomisk analyse, hvor omkostninger og effekter ved alternative behandlingsforløb sammenlignes. Beskrivelsen af behandlingsforløb er baseret på offentliggjorte studier. Desuden er der indsamlet information fra kliniske eksperter, som kender det danske behandlingssystem.

Registerdata fra Landspatientregisteret (LPR) kombineret med data fra Transfusionsregisteret på Fyn er anvendt til at beskrive patientantal og -fordeling på relevante sygdomsgrupper. På baggrund af ovenstående er gennemsnitsomkostningerne pr. behandlingsforløb og totale årlige omkostninger beregnet. Litteraturreport samt søgestrategier anvendt til kapitel 3, Økonomi og organisation, fremgår af bilag 2.

Opgørelse af samfundsøkonomiske omkostninger er opdelt i følgende trin: (1) Identifikation af typer af ressourcer, som skal medregnes, (2) opgørelse af mængden af anvendte ressourcer, (3) opgørelse af priser, (4) beregning af gennemsnitsomkostninger og (5) følsomhedsanalyse.

Identifikationen af typer og mængder af ressourcer (trin 1 og 2), som skal medregnes, er foretaget med udgangspunkt i en gennemgang af den foreliggende videnskabelige litteratur. I det omfang litteraturen ikke har indeholdt den nødvendige information, er yderligere information søgt indhentet fra kliniske eksperter.

Oplysninger om priser (trin 3) er indsamlet fra danske sygehuse, idet behandlingen foregår på sygehuset. Anvendte priser er uden moms, idet moms ikke betragtes som ressourceforbrug. Beregningen af gennemsnitsomkostninger (trin 4) ved de undersøgte behandlingsforløb er foretaget ved at opstille en model for de enkelte behandlingsforløb, som medtager behandlingskomponenter, komplikationer og sandsynligheden for, at patienter benytter komponenterne. Modellen er opstillet i TreeAge DATA Pro. Efterfølgende er der gennemført en følsomhedsanalyse (trin 5) på udvalgte parametre (pris på blod og jerntilskud, varighed af behandling med EPO, responsrate, rabat på EPO og antal ambulatoriebesøg).

Den foreliggende viden om omkostninger ved behandling med EPO er afdækket ved et litteraturstudie. Inklusionskriteriet for artiklerne var, at der var be-



skrevet omkostninger ved brug af EPO i behandlingen af blodmangel forårsaget af kemoterapi hos patienter med ondartede svulster. Litteratursøgningen blev foretaget i: Medline (PubMed), Cochrane Library, Embase, NHS Economic Evaluation Database og Health Technology Assessment Database. I databaserne blev der søgt efter publikationer, der indeholdt kombinationer af søgeordene: Cancer, anemia, EPO/epoetin/erythropoietin, costs og resources.

## 2 Teknologi og patientperspektiv

### 2.1 EPO til behandling af blodmangel hos kræftpatienter

Kræftpatienter lider ofte af blodmangel. Årsagen til blodmanglen kan være relateret til såvel kræftsygdommen som til behandlingen med kemoterapi. Træthed er det hyppigste symptom på blodmangel hos kræftpatienter, men kan hos disse patienter være betinget af andre sygdoms- eller behandlingsrelaterede årsager end hæmoglobinkoncentrationen (9).

Blodtransfusion var indtil for 10 år siden den eneste behandling mod symptomgivende blodmangel hos kræftpatienter. Blodtransfusion er imidlertid forbundet med risiko for komplikationer for patienten, og desuden er donorblod en begrænset ressource. Anvendelse af blodtransfusion til kræftpatienter har derfor været forholdsvis restriktiv.

Kliniske studier har nu vist, at også behandling med erythropoietin (EPO) kan have effekt på blodmanglen hos patienter i kemoterapi. EPO er et proteinstof, som naturligt produceres i nyrene. Det stimulerer bl.a. knoglemarven til at producere flere røde blodlegemer. EPO til medicinsk brug kan produceres ved hjælp af genteknologi i en form, som er næsten identisk med den naturlige form. EPO har i en længere årrække været brugt i behandlingen af blodmangel hos patienter med kronisk nyresygdom. I flere lande i Europa er man nu begyndt systematisk at anvende EPO til kræftpatienter med ondartede svulster til behandling af bl.a. træthed. I Danmark anvendes det fortsat primært i kliniske studier. EPO er kommercielt tilgængeligt i form af rekombinant humant erythropoietin (epoetin alfa og epoetin beta), fremstillet ved hjælp af genteknologi. For nylig er der kommet et nyere og langtidsvirkende EPO-produkt på markedet (darbepoetin alfa). Nærværende analyse omhandler ikke det langtidsvirkende produkt, idet der afventes en separat metaanalyse om dette.

### 2.2 Patientgruppen

#### *Prævalens*

Ved udtræk fra Landspatientregisteret (LPR) er der fundet i alt 8.552 patienter, som i 2002 fik kemoterapi på grund af ondartede svulster. Andelen af disse patienter, som fik blodtransfusion på grund af blodmangel, er skønnet til ca. 39% – beregnet på baggrund af tal fra Fyns Amt. Med baggrund i disse tal skønnes det, at der på landsplan årligt er i alt ca. 3.335 patienter i kemoterapi på grund af ondartede svulster, som får blodtransfusion. Denne patientgruppe er den samme, som potentielt vil kunne have gavn af behandling med EPO. Patientgruppen omfatter både patienter, som får kemoterapi i kurativt og i palliativt øjemed, men det har ikke været muligt at skelne mellem disse to grupper.

### *Diagnostik*

Patienter i kemoterapi følges med hyppige blodprøvekontroller, bl.a. for at se, om de udvikler blodmangel. Blodmangel defineres i Danmark som en hæmoglobinkoncentration (hgb)  $<6,0$  mmol/l (9,7 g/dl). Nogle patienter udvikler allerede subjektive symptomer på blodmangel ved en hæmoglobinkoncentration i intervallet 6,0-7,5 mmol/l (9,7-12 g/dl).

### *Kemoterapi*

Det er en velkendt effekt af kemoterapi, at den bl.a. hæmmer dannelsen af nye røde blodlegemer i knoglemarven. Den maksimale knoglemarvshæmmende effekt af kemoterapien indtræffer for de fleste cytostatika efter 10-14 dage. Effekten på knoglemarven, herunder graden af blodmangel, afhænger bl.a. af patientens grundsygdom og af dosis og arten af kemoterapi.

## 2.3 Nuværende behandling af blodmangel hos kræftpatienter

Aktuelt er blodtransfusion det eneste behandlingstilbud til kræftpatienter med symptomgivende blodmangel forårsaget af kemoterapi. Alvorlig blodmangel udvikles hos knap halvdelen af patienterne, som får kemoterapi, idet kemoterapien påvirker knoglemarvens evne til at producere røde blodlegemer. Det er i dag almindelig praksis på kræftafdelingerne, at blodtransfusion tilbydes de fleste patienter med en hæmoglobinkoncentration  $<6,0$  mmol/l. Derudover tilbydes enkelte patienter med hæmoglobinkoncentration i intervallet 6,0-7,5 mmol/l også blodtransfusion pga. subjektive symptomer på blodmangel. Af ulemper ved blodtransfusion kan bl.a. nævnes: 1) en vekslende hæmoglobinkoncentrationen i forhold til den ved EPO-behandling, 2) manglende fysiske lokaliteter, hvor der kan gives blodtransfusion, og 3) donorblod er en begrænset ressource. Forsyning og sikkerhed omkring blodtransfusion er dog generelt god i Danmark. I afsnit 3.4 gennemgås de mulige bivirkninger ved blodtransfusion.

## 2.4 Indikationer for behandling med EPO

Gruppen af patienter, som kan tilbydes behandling med EPO, er i princippet den samme gruppe patienter, som i dag tilbydes blodtransfusion. En arbejdsgruppe under DSO udarbejdede i 2002-3 et forslag til retningslinjer for anvendelse af EPO til behandling af blodmangel hos patienter med ondartede svulster i kemoterapi (1). DSO's forslag til retningslinjer bygger på et sæt amerikanske retningslinjer (ASCO guidelines) fra 2002 (5).

Arbejdsgruppen under DSO beskriver målene med EPO-behandlingen som værende at:

- Øge hæmoglobinniveauet i blodet
- Reducere behovet for blodtransfusioner
- Forbedre livskvaliteten.

DSO's arbejdsgruppe anbefaler, at EPO, når andre specifikke årsager til blodmangel er udelukket, tilbydes kræftpatienter ud fra følgende kriterier:

1. EPO anbefales til patienter med blodmangel forårsaget af kemoterapi, hvor hæmoglobinkoncentrationen  $<6,0$  mmol/l (9,7 g/dl)
2. EPO kan afhængigt af de kliniske omstændigheder gives til patienter med mindre alvorlig blodmangel (hgb i intervallet 6,0-7,5 mmol/l (9,7-12 g/dl)).

Vedrørende behandlingsvarighed anbefales det, at EPO-behandling bør op-høre eller nedtrappes ved  $\text{hgb} \geq 7,5$  mmol/l, og at EPO-behandling ud over 6-8 uger ikke bør fortsættes ved manglende respons, såfremt dosisøgning har været forsøgt (respons=stigning i hæmoglobinkoncentrationen på 0,6-1,2 mmol/l).

## 2.5 Evidens for effekt af EPO

Hovedresultaterne fra det endnu ikke publicerede Cochrane-review om EPO til kræftpatienter gennemgås nedenfor punktvis svarende til de tre mål fra DSO's retningslinjer nævnt i afsnit 2.4:

1. Effekt på hæmoglobinniveaue
2. Effekt på antallet af blodtransfusioner
3. Effekt på livskvaliteten.

Til sidst gennemgås kort som pkt.

4. Effekt på kræftsvulstens størrelse og overlevelsen.

Data er baseret på studier, som har inkluderet patienter med en hæmoglobin-koncentration på maks. 7,5 mmol/l. Alle studier, hvor EPO blev givet for at forhindre blodmangel (præventive studier), er udelukket fra analysen.

### **Ad 1. Effekt på hæmoglobinniveaue**

I den afgrænsede patientgruppe med ondartede svulster havde 51% af patienterne i EPO-gruppen og 11% af patienterne i kontrolgruppen respons. Årsagen til, at der også var respons i kontrolgruppen, kan bl.a. skyldes, at nogle patienter her modtog blodtransfusion. Effektforskellen er på denne baggrund fastsat til 40% (51-11%).

I studier med mere end 20 ugers behandlingstid havde 62% af patienterne i EPO-gruppen og 18% i kontrolgruppen respons, mens studier af kort varighed (6-9 uger) gav en responsrate på 40% i EPO-gruppen mod 6% i kontrolgruppen. Dette tyder på, at der ikke er en aftagende effekt af EPO-behandlingen ved længere behandlingsvarighed. Tværtimod er det vist, at responset på EPO øges ved længerevarende behandling.

Der syntes at være en mindre effekt af EPO hos patienter, som blev behandlet med cisplatin-holdige kemoterapiregimer, sammenlignet med patienter, der blev behandlet med ikke-cisplatinholdige kemoterapiregimer.

Der kunne ikke påvises nogen sammenhæng mellem respons og graden/formen af jerntilskud.

Ændringen af hæmoglobinniveauet fra studiestart til studieafslutning (typisk efter 6-12 uger) kunne ikke analyseres pga. forskel i studierne design.

## **Ad. 2 Effekt på antallet af blodtransfusioner**

### *Antal patienter, som modtog blodtransfusion*

I analysen udarbejdet i forbindelse med Cochrane-reviewet fandtes det mest hensigtsmæssigt at ekskludere transfusioner inden for de første fire uger efter igangsætning af EPO-behandling, idet behandlingsresponsen først forventes at indtræffe efter 2-4 uger. Der fandtes et signifikant reduceret behov for blodtransfusion på 41% hos patienter, som fik behandling med EPO. Inkluderedes hele perioden, var reduktionen i behovet for blodtransfusion kun 33%.

### *Antal anvendte blodportioner*

Så man på antal anvendte blodportioner henholdsvis i gruppen af EPO-behandlede og ikke-behandlede, fandtes der i gennemsnit for hele perioden en reduktion i antallet af blodportioner på en (1) enhed. EPO-patienter modtog i gennemsnit 2,59 enheder mod kontrolgruppens 3,57 enheder. Så man imidlertid isoleret på forløbet efter fire uger, fandtes der kun en reduktion på 0,67 enhed blod hos de EPO-behandlede. Metaanalysen viste således, at reduktionen i forbruget af blodportioner var moderat, men statistisk signifikant.

## **Ad. 3. Effekt på livskvaliteten**

Grundet metodologisk inkonsistens kunne en metaanalyse af effekten af EPO-behandling på livskvaliteten ikke udføres. Hovedresultaterne af gennemgangen er resumeret nedenfor:

I 13 af metaanalysens inkluderede studier målte der livskvalitet (quality of life=QoL), og disse undersøgelser omfattede 1.892 patienter. Der blev anvendt 10 forskellige skalaer til at måle QoL. For at gennemføre en metaanalyse af data kræves der rapportering af standarddeviationen for hvert studie. Denne statistiske størrelse blev ikke rapporteret, hvilket sammen med den manglende metodologiske konsistens bevirkede, at der ikke var grundlag for en metaanalyse af effekten på livskvaliteten.

I 7 af de 13 studier fandtes med de anvendte målemetoder ingen forbedring af QoL ved EPO-behandling. De resterende studier viste en varierende positiv effekt. De anvendte målemetoder var imidlertid ikke sammenlignelige. Træthed blev ikke rapporteret som en selvstændig QoL-parameter i mange af studierne.

#### **Ad. 4. Effekt på kræftsvulstens størrelse og overlevelsen**

Der fandtes en tendens til et bedre tumorrespons på kemoterapi hos de EPO-behandlede, men denne var ikke signifikant. I de tilgængelige data fandtes der ligeledes en tendens til længere overlevelse hos EPO-behandlede patienter, men denne var heller ikke signifikant.

### 2.6 Sammenligning af metaanalyse og DSO's retningslinjer

#### *Indikationer for EPO*

DSO anbefaler EPO ved  $\text{hgb} < 6,0$  mmol/l og evt. ved  $\text{hgb} 6,0-7,5$  mmol/l. Metaanalysen inkluderer studier med  $\text{hgb} < 6,2$  mmol/l og  $6,2-7,5$  mmol/l. Med hensyn til effekt på hæmoglobinniveauet indeholder metaanalysen udelukkende studier, hvor patienterne havde en gennemsnits- eller median  $\text{hgb}$  på  $7,5$  mmol/l eller derunder ved behandlingsstart. DSO har således efter dansk praksis en lidt lavere grænse for hvornår en patient pr. definition har blodmangel ( $\text{hgb} < 6,0$  mmol/l). Der gives i Cochrane-reviewet på baggrund af metaanalysen ikke specifikke anbefalinger for hæmoglobinniveauet ved behandlingsstart.

#### *Behandlingsvarighed*

Metaanalysen viser, at responset på EPO øges ved længerevarende behandling. Desuden lægges der vægt på, at der først kan ventes en effekt på hæmoglobinniveauet efter 2-4 uger. Den optimale behandlingstid er således uafklaret.

#### *Responskriterier*

Metaanalysen definerer respons som en øgning af hæmoglobinniveauet på mindst  $1,2$  mmol/l, DSO som en øgning på mindst  $0,6-1,2$  mmol/l.

#### *Dosering*

Hverken metaanalysen eller DSO angiver noget definitivt doseringsforslag, idet der i metaanalysen er indgået patienter i forskellige doseringsregimer. Metaanalysen belyser således ikke, om der kan rekommanderes ugentlige behandlinger. Effekten af langtidsvirkende EPO-præparater (fx darbepoetin) vil først blive belyst i en senere metaanalyse.

#### *Jernbehandling*

Metaanalysen nævner, at jernsubstitution (form/grad) ikke har signifikant indflydelse på EPO-responset. DSO tilråder standardjernbehandling med jerntabletter eller med Venofer givet intravenøst.

### 2.7 Bivirkninger og komplikationer jf. metaanalysen

I Cochrane-reviewet fandtes der en positiv ikke-signifikant tendens til udvikling af forhøjet blodtryk under EPO-behandling, hvilket er i overensstemmelse med, at DSO foreslår blodtrykskontrol ved hvert ambulant besøg.

Der fandtes i Cochrane-reviewet ingen sammenhæng mellem EPO-behandling og blodprop i hjernen, blodpropper i øvrigt, hudsymptomer eller blødningsforstyrrelser.

## 2.8 Andre studier af betydning for EPO-behandling

Med hensyn til mulige negative effekter af EPO-behandling foreligger der aktuelt to artikler, som vedrører patientgrupper og behandlinger, der ikke er inkluderet i metaanalysen, men som belyser effekten af EPO til behandling af kræftpatienter i dels et præventivt studie og dels et stråleterapeutisk studie. Disse studier påviser en sammenhæng mellem EPO-behandling og sygdomstilbagefald/overdødelighed og gennemgås derfor kort mht. evt. negativ effekt af EPO-behandling:

BEST Investigators and Study Group meddelte i august 2003 om tidlig afbrydelse af et studie (10) hos patienter med brystkræft (randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret) med præventivt formål. 939 patienter indgik, inklusionskriteriet var  $\text{hgb} < 8,1$  mmol/l og behandlingsmålet var konstant hgb mellem 7,5 og 8,75 mmol/l. Studiet blev stoppet pga. overdødelighed hos de EPO-behandlede angivet som 12-måneders overlevelse. Imidlertid viste der sig efterfølgende at være atypiske forhold ved studiepopulationen såsom mange tidlige dødsfald, lille forskel i hgb mellem de to grupper og mange patienter i placebogruppen, som ikke fik blodmangel.

Henke et al. (11) rapporterer i en population af fortrinsvis opererede hoved-/halskræft-patienter i strålebehandling om dårligere progressionsfri overlevelse hos EPO-behandlede patienter end i en placebogruppe. Studiet inkluderede 351 patienter i et dobbeltblindt, randomiseret, placebokontrolleret studie. Indgangskriterierne mht. hæmoglobinniveau var for kvinder  $< 7,4$  mmol/l og for mænd  $< 8,1$  mmol/l. Median hgb i både behandlings- og placebogruppen var 7,3 mmol/l.

Ovennævnte observationer omhandler hæmoglobinniveauer langt højere end det i DSO-retningslinjerne angivne indikationsområde, hvor hgb er  $< 6,0$  mmol/l, men kan være relevante ved overvejelse om behandling af patienter med hgb i intervallet 6,0-7,5 mmol/l. Se afsnit 2.4.

Endvidere er der for nylig publiceret en redaktionel kommentar, som opsummerer de mulige negative effekter af EPO-behandling af kræftpatienter (12).

Det skal bemærkes, at de mulige negative effekter er baseret på foreløbige data og omhandler andre patientgrupper end dem som indgår i metaanalysen.

De to ovenstående studier har efterfølgende været diskuteret i Lancet og er blevet kritiseret (13-18) for dårligt design og insufficient dataopsamling; en kritik som er blevet besvaret af Henke (19). Der er endvidere sat spørgsmåls-

tegn ved rigtigheden af randomiseringsprocessen, hvorfor validiteten af studierne foreløbig er tvivlsom. Flere kliniske undersøgelser er nødvendige for at afklare en evt. sammenhæng med sygdomstilbagefald og/eller overdødelighed.

## 2.9 Status over igangværende forskning i Danmark

Der er foretaget en rundspørge til de tre firmaer i Danmark, som producerer EPO eller EPO-lignende stoffer. Firmaerne oplyser, at der aktuelt er flere igangværende forskningsprojekter omhandlende brugen af EPO til kræftpatienter. Det er imidlertid ikke muligt at få specifikke oplysninger om disse.

## 2.10 Sammenfatning

Metaanalysen, der blev udført som en del af Cochrane-reviewet, viser, at der ved behandling af blodmangel hos kræftpatienter med EPO opnås et øget hæmoglobinniveau i blodet (med en effektforskel på 40%). EPO nedsætter samtidig behovet for blodtransfusion. Reduktionen er moderat, men signifikant. For hele perioden var reduktionen i antallet af blodportioner gennemsnitligt en (1) enhed. EPO-behandlede patienter modtog i gennemsnit 2,59 enheder mod kontrolgruppens 3,57 enheder. Så man imidlertid isoleret på forløbet efter fire uger, fandtes der kun en reduktion på 0,67 enhed blod hos de EPO-behandlede.

Grundet metodologisk inkonsistens kunne en metaanalyse af effekten af EPO-behandling på livskvaliteten ikke udføres. I 7 af de 13 studier fandtes med de anvendte målemetoder ingen forbedring af livskvaliteten ved EPO-behandling. De resterende studier viste en varierende positiv effekt. De anvendte målemetoder var imidlertid ikke sammenlignelige. Træthed blev ikke rapporteret som en selvstændig parameter for livskvalitet i mange af studierne.

Metaanalysen viste en tendens til positiv indvirkning af EPO-behandling på hhv. kræftsvulstens størrelse og overlevelsen, men denne var imidlertid ikke statistisk signifikant.

Metaanalysen kunne ikke afklare forhold vedrørende dosering, behandlingsvarighed og jernbehandling.

Med hensyn til bivirkninger peger data i metaanalysen mod en mulig øget forekomst af forhøjet blodtryk.

Hvad angår undersøgelser, som ligger uden for Cochrane-reviewet, er der for nylig publiceret to artikler og en redaktionel kommentar, som rejser mistanke om, at der kan være en sammenhæng mellem EPO-behandling og sygdomstilbagefald/overdødelighed. Patientgrupperne falder ikke umiddelbart ind under den i metaanalysen undersøgte patientpopulation, idet undersøgelserne om-



handler hæmoglobinniveauer langt højere end det i DSO-retningslinjerne angivne indikationsområde, hvor hgb er  $<6,0$  mmol/l, men observationerne kan være relevante ved overvejelse om behandling af patienter med hgb i intervallet 6,0-7,5 mmol/l. De mulige negative effekter er baseret på foreløbige data. Der er således ikke evidens for mulige negative effekter af EPO. Flere kliniske undersøgelser er nødvendige for at afklare en evt. sammenhæng med sygdomstilbagefald og/eller overdødelighed.

## 3 Økonomi og organisation

### 3.1 Antal patienter

For at estimere det antal patienter med ondartede svulster og kemoterapiinduceret blodmangel, der årligt behandles på sygehusene, og som forventes at anvende EPO, er der foretaget et udtræk af data fra Landspatientregisteret (LPR). Ondartede svulster er afgrænset af aktionsdiagnosen inden for DC00\*-DD48\* (kategorien 'Svulster') med undtagelse af grupperne DC81\*-DC96\*, ('kræft i lymfatisk og bloddannende væv'). Kemoterapi er afgrænset til BWHa\*, ('Cytostatisk behandling'). Denne registrering er anvendt siden 1. januar 2002, men kan ikke bruges for årene før 2002.

I alt blev 8.552 patienter med ondartede svulster behandlet med kemoterapi i 2002. Sundhedsstyrelsen vurderer, at de anvendte registreringer er pålidelige og giver et godt billede af det faktiske antal patienter (20). Ifølge opgørelserne havde 831 af disse 8.552 patienter modtaget blodtransfusion i løbet af 2002. Det er ikke obligatorisk at indberette blodtransfusion til Landspatientregisteret, og projektgruppen skønner derfor, at der er tale om en betydelig underregistrering af antallet af personer, som fik transfusion.

For at estimere andelen af patienter, der årligt får kemoterapi pga. ondartede svulster, og som efterfølgende får blodtransfusion, er der taget kontakt til »Transfusionskvalitetsregisteret for Fyns Amts Transfusionsvæsen« på Odense Universitetshospital. Gennemgang af registerets oplysninger om de 736 patienter, som ifølge LPR i 2002 havde fået kemoterapi i Fyns Amts sygehusvæsen pga. ondartede svulster, og som havde bopæl i amtet, viser, at 39% af patienterne fra Fyns Amt havde fået blodtransfusion.

Med udgangspunkt i det LPR-baserede estimat på i alt 8.552 patienter, der fik kemoterapi pga. ondartede svulster i 2002, skønnes det således, at der årligt er ca. 3.335 kræftpatienter (svarende til 39%) på landsplan, som får blodtransfusion, og som ifølge forslaget fra Dansk Selskab for Onkologi vil skulle tilbydes EPO-behandling.

### 3.2 Resultat af litteratursøgning

Litteraturstudiet identificerede seks studier af omkostninger ved EPO-behandling af den relevante patientgruppe (21-26). De centrale resultater fra gennemgangen af disse studier var at:

- Alle studier er modelbaserede studier, hvor omkostningerne opgøres ved at anvende data fra tidligere kliniske studier.

- Varigheden af EPO-behandling er typisk 12-16 uger i modellerne.
- Andelen af patienter, der responderer, er typisk fastsat til 58% i litteraturen omhandlende de økonomiske studier.
- Medregnede omkostningskomponenter: EPO, blod, jerntilskud, tidsforbrug for læge og sygeplejerske, laboratorietest, materialer, hoteludgifter, patienttid.
- Fem af de seks studier medregner forventede omkostninger pga. risiko for komplikationer ved behandling med EPO og blodtransfusion.

### 3.3 Tilrettelæggelse af behandlingen

Arbejdstilrettelæggelsen ved behandling med EPO er beskrevet i forbindelse med undersøgelsen af de økonomiske konsekvenser. Der er således foretaget en beskrivelse af de opgaver, som hhv. læge og sygeplejerske skal udføre, og ressourceforbruget herved. Denne beskrivelse indgår i bilag 2 om de organisatoriske og økonomiske konsekvenser af brugen af EPO.

Derudover er der ikke foretaget beskrivelser af de organisatoriske konsekvenser af anvendelsen af EPO, idet projektgruppen vurderer, at de organisatoriske effekter vil være begrænsede. Tilsvarende gælder for de mulige strukturelle konsekvenser, idet behandling med EPO kan udføres på ambulatorier på onkologiske afdelinger på sygehusene, hvor behandlingen for blodmangel også foregår i dag.

### 3.4 Ressourceforbrug og priser på de enkelte behandlingskomponenter

Forslaget fra DSO er beskrevet nærmere i afsnit 2.4 samt i bilag 1 og 2. Forslaget indeholder en række behandlingskomponenter, jf. tabel 1. Ved beregning af omkostningerne ved EPO-behandling medregnes ressourceforbruget i forbindelse med disse komponenter.

**TABEL 1**  
Omkostningskomponenter i forslag fra DSO

1. Undersøgelse af andre specifikke årsager til blodmangel, før EPO-behandling igangsættes
2. Injektion af EPO
3. Blodtransfusion
4. Undersøgelse af patienter, som ikke responderer på EPO, for tilgrudliggende tumorprogression, jernmangel eller andre årsager til defekt hæmatopoiese
5. Jerntilskud fra starten af behandlingen
6. Måling af jern, transferrinmætning og ferritin i blodet ved start og under behandling
7. Kontrol af blodtryk ved hver ambulant kontrol
8. Opstart af antihypertensiv behandling ved blodtryksstigning

Estimer for ressourceforbrug og priser på de enkelte komponenter, som indgår i omkostningsmodellen, beskrives herunder.

### *Undersøgelse af andre specifikke årsager til blodmangel*

Anvendelsen af diagnostiske undersøgelser vurderes at være den samme ved behandlingsforløb med og uden EPO, når patienten konstateres at have blodmangel. Omkostningerne medregnes derfor ikke.

### *Injektion af EPO*

Tidsforbrug for læge og sygeplejerske og materialeforbrug pr. EPO-injektion er identificeret. Priser er hentet fra Odense Universitetshospital. Omkostningerne ved transport af patient til sygehuset (retur) er skønnet til gennemsnitligt 100 kr., da der ikke foreligger anvendelige data for patienternes fordeling på transporttyper.

Vedrørende EPO anvendes en dosisbeskrivelse fra forslaget fra Dansk Selskab for Onkologi, som medfører, at patienter i de første fire uger får initial dosis (2,25 µg/kg legemsvægt ugentlig) og herefter ved manglende respons dobbelt dosis. Som estimat for responsraten anvendes et resultat fra Cochrane-reviewet, som viste, at 51% af patienterne responderede i det samlede behandlingsforløb. Responsraten efter fire uger antages at være 40%.

Ved beregning af pris pr. uge for EPO-behandling er tre produkter undersøgt. Det antages, at patienterne i gennemsnit vejer 67 kg. Dosis er fastsat til 2,25 µg/kg legemsvægt pr. uge. Apoteker, som indkøber hos Amgro, vil kunne opnå en rabat i forhold til de officielle priser. Størrelsen heraf kendes ikke, idet rabatten er konfidentiell. Der antages en rabat på 30%, baseret på et skøn fra Konkurrencestyrelsen (1998). Prisen på de tre produkter er ens, og der anvendes derfor en pris på 3.234 kr. pr. uge for initial dosis og 6.468 kr. for dobbelt dosis (uden Amgro-rabat).

### *Blodtransfusion*

Cochrane-reviewet viste, at forbruget af blod til blodtransfusion var 2,59 enheder i gruppen af EPO-patienter og 3,57 enheder i kontrolgruppen. Tilsvarende viste reviewet 33% statistisk signifikant reduktion i behovet for blodtransfusion i EPO-gruppen for hele behandlingsperioden. På baggrund heraf antages det i analysen, at 67% af de EPO-behandlede patienter (100%–33%) får blodtransfusion. Det antages også, at de EPO-behandlede patienter, som får blodtransfusion, i gennemsnit modtager 3,87 enheder (svarende til 2,59 gange 100/67).

Tids- og materialeforbruget ved blodtransfusion er estimeret. Priser på materialer er oplyst af relevante afdelinger på Odense Universitetshospital. Pris på blod (SAG-M) er oplyst til 750-1.000 kr. pr. 300 ml. portion SAG-M-blod. Samlet omkostning pr. blodtransfusion er beregnet til 2.063-2.563 kr., afhængigt af pris på SAG-M-blod.

### *Undersøgelse af patienter, som ikke responderer på EPO-behandling*

Undersøgelse af patienter, som ikke responderer på EPO-behandling, omfatter bestemmelse af jern, transferrinmætning og ferritin samt B<sub>12</sub> (cobalamin) i

blodet. Prisen er oplyst af Klinisk Kemisk Afdeling (KKA) på Odense Universitetshospital. Samlet pris for undersøgelsen er 490 kr.

#### *Jerntilførsel fra starten af behandlingen*

Dosering af jerntilskud fra starten af behandlingen er ikke angivet i forslaget, men Lægemiddelkataloget 2003 foreslår 100 mg højst 3 gange ugentligt for produktet Venofer intravenøst. For produktet Venofer er prisen pr. injektion 268 kr. Alternativt kan der gives jerntabletter til patienterne. Pris pr. uge er ifølge Lægemiddelkataloget 9 kr.

#### *Bestemmelse af jern, transferrinmætning og ferritin*

Bestemmelse af jern, transferrinmætning og ferritin i blodet foretages ved start og under behandling med EPO. Priser for gennemførelse af disse målinger er oplyst af afdeling KKA ved Odense Universitetshospital. Prisen for udtagning af blodprøver og måling af jern, transferrinmætning og ferritin i blodet er opgjort til 170 kr. pr. gennemført måling, inkl. prøvetagning.

#### *Kontrol af blodtryk ved ambulant kontrol*

Det vurderes, at denne måling foretages, uanset om patienterne behandles med EPO eller ej, hvorfor dette ressourceforbrug ikke medregnes.

#### *Opstart af antihypertensiv behandling*

Omkostning ved antihypertensiv behandling igangsat ved blodtryksstigning er ikke medregnet, idet risikoen for hypertension forårsaget af behandling med EPO i patientgruppen er ukendt og meget lille.

#### *Omkostninger ved komplikationer*

Vedrørende blodtransfusion har tidligere studier medtaget omkostninger pga. risiko for HIV, hepatitis B, hepatitis C og akut transfusionsreaktion. Risikoen for overførsel af disse sygdomme i Danmark pr. enhed blod/blodportion er skønnet i tabel 2, som også viser de gennemsnitlige og de forventede omkostninger (risiko gange omkostning). Omkostningsestimerne er fra udenlandske studier, og datagrundlaget for estimerne er ikke fuldstændigt belyst. De forventede omkostninger pga. komplikationer er i alt ca. 3,5 kr. pr. portion blod.

**TABEL 2**

Risiko for komplikationer, gennemsnitlig omkostning og forventede omkostninger ved blodtransfusion i Danmark

Komplikation	Sandsynlighed pr. blodportion	Gennemsnitlig behandlingsomkostning (2002-priser)	Forventede omkostninger
HIV	0,0000005	1.876.880 kr.	0,98 kr.
Hepatitis B	0,000004	34.6317 kr.	1,45 kr.
Hepatitis C	0,000002	301.458 kr.	0,63 kr.
Akut transfusionsreaktion som følge af ombytningsfejl	0,000007	51.776 kr.	0,38 kr.
I alt			3,45 kr.

### 3.5 Beregning af gennemsnitsomkostninger med beslutningsmodel

Gennemsnitsomkostningerne er beregnet i en beslutningsmodel i TreeAge DATA Pro (se bilag 2 vedrørende økonomi). De centrale antagelser samt grundlaget for antagelserne er beskrevet i tabel 3. For detaljer vedrørende de økonomiske beregninger henvises også til bilag 2.

**TABEL 3**

Parametre anvendt i beslutningsmodel samt grundlaget for parametrene

	Parameter i model	Grundlag for parametre
Dosis	Initialt 2,25 µg/kg legemsvægt ugentlig. Dosis gives enten 1 gang ugentligt eller fordeles over 3 gange ugentligt. Efter 4 uger fordobles dosis. Efter yderligere 4 uger uden respons seponeres behandlingen.	Dosis fra Lægemiddelkataloget, som anbefaler 1 injektion pr. uge. DSO anbefaler dobbelt dosis efter 4 uger.
Varighed af behandling	12 eller 16 uger	Typisk estimat i omkostningsstudier.
Andel af patienterne, der responderer på EPO	40% efter 4 uger, og yderligere 11% efter yderligere 4 uger, svarende til i alt 51% af patienterne.	Estimat fra Cochrane-review på 51% for patienter med maligne tumorer. Skøn for responsrate efter 4 uger er antaget.
Forbrug af blodportioner	<b>Behandling uden EPO:</b> Andel af patienterne: 100%. Forbrug: 3,57 portioner blod svarende til 1,79 blodtransfusioner med hver 2 portioner. <b>Behandling med EPO:</b> Andel af patienterne: 67%. Forbrug: 3,87 portioner blod svarende til 1,94 blodtransfusioner med hver 2 portioner blod.	Cochrane-review. Tilsvarende estimater for reduktion i forbruget er anvendt i omkostningsstudier af Creminieux et al. (21) og Ortega et al. (22).
Medregnede behandlingskomponenter	Injektion af EPO, inkl. tidsforbrug for personale og materialer. Blodtransfusion inkl. tidsforbrug for personale og materialer. Undersøgelse af patienter, som ikke responderer. Jerntilførsel fra start af behandling. Måling af jern, transferrinmætning og ferritin. Opstart af antihypertensiv behandling. Forventede omkostninger pga. komplikationer.	DSO's anbefaling, gennemgang af behandlingsforløb med klinikere samt komponenter medtaget i tidligere omkostningsstudier.
Medregnede komplikations-risici	Ved blodtransfusion: HIV, HBV, HCV, akut transfusionsreaktion.	Risici: Dickmeiss et al. (23), Jørgensen & Taaning (24) Omkostninger: Kavanagh et al. (25), Sheffield et al. (26).

De beregnede gennemsnitsomkostninger pr. patient behandlet med EPO er vist i tabel 4, hvor resultatet vises under forskellige forudsætninger (følsomhedsanalyse). Som det ses, varierer omkostningerne pr. patient mellem 45.700 kr. og 63.500 kr., hvis sygehusapotekernes officielle pris på EPO anvendes. Indregnes der en Amgro-rabat på 30%, reduceres gennemsnitsomkostningerne til mellem 34.800 kr. og 41.300 kr.

Reduktionen i udgifter pga. reduceret forbrug af blod ved brug af EPO svarer til et beløb på 1.015 kr. i gennemsnit pr. patient. De gennemsnitlige omkostninger ved behandling af blodmangel med blodtransfusion (forløb uden EPO) er beregnet til 3.705 kr.

**Tabel 4**

Beregnete gennemsnitsomkostninger pr. EPO-behandlet patient under forskellige antagelser

Forudsætning	Behandlingsvarighed: 12 uger	Behandlingsvarighed: 16 uger
Pris pr. SAG-M-enhed: 750 kr.* Jerntilskud: Ferro Duretter	45.725 kr.	54.087 kr.
Pris pr. SAG-M-enhed: 750 kr.**	47.310 kr.	56.200 kr.
Pris pr. SAG-M-enhed: 1.000 kr.**	47.960 kr.	56.850 kr.
EPO gives ved ekstra besøg i amb.***	48.586 kr.	57.735 kr.
Epoetin gives ved 3 besøg pr. uge***	50.363 kr.	59.873 kr.
Responstrate på 30% efter 4 uger***	52.763 kr.	63.499 kr.
Amgros-rabat på 30%***	34.807 kr.	41.289 kr.

\* Under forudsætning af, at EPO gives 1 gang pr. uge i forbindelse med kontrolbesøg i ambulatorium.

\*\* Under forudsætning af, at EPO gives 1 gang pr. uge i forbindelse med kontrolbesøg i ambulatorium. Jerntilskud er Venofer.

\*\*\* Under forudsætning af en pris pr. SAG-M-enhed på 750 kr. Jerntilskud er Venofer.

### 3.6 Beregning af totale omkostninger pr. år

Med udgangspunkt i at der årligt skønnes at være ca. 3.335 patienter med behandlingskrævende blodmangel forårsaget af kemoterapi, kan de totale samfundsøkonomiske omkostninger ved anvendelsen af EPO, som beskrevet i forslaget fra Dansk Selskab for Onkologi, beregnes til 153-212 mio. kr. pr. år. Beregningerne er baseret på gennemsnitsomkostningerne i tabel 4 under forskellige antagelser. Beløbet reduceres, hvis sygehusene får Amgros-rabat. Rabattens størrelse kendes ikke, da den er konfidentiel, men anvendes der et skøn for rabatten på 30%, kan de samlede omkostninger beregnes til 116-138 mio. kr.

Disse beregnede årlige omkostninger vil i praksis svare til sygehusenes årlige driftsudgifter ved den beskrevne brug af EPO, idet de medregnede omkostningskomponenter afholdes af sygehusene. Dog skal en del af transportomkostningerne, som i alt udgør ca. 3 mio. kr. fratrækkes, idet disse delvist afholdes af patienterne. Der forventes ingen egentlige etableringsudgifter.

### 3.7 Cost-effectiveness-analyse

Det beskrevne Cochrane-review fandt, at 51% af de patienter med ondartede svulster, som blev behandlet for blodmangel med EPO, viste hæmatologisk respons i form af en øgning af hæmoglobinniveauet. Tilsvarende responderede 11% af de patienter, som ikke blev behandlet med EPO. Med udgangspunkt heri kan det inkrementale cost-effectiveness-forhold beregnes som forskellen i omkostning ved behandling med hhv. EPO og blodtransfusion divideret med forskellen i effekt, hvilket er lig med  $(47.310 - 3.705) / (0,51 - 0,11) = 109.013$  kr. Beregningen er foretaget under antagelse af en behandlingsvarighed på 12 uger, en pris pr. portion SAG-M-blod på 750 kr., at

EPO er givet en gang pr. uge ved kontrolbesøg i ambulatoriet, at jerntilskud er givet i form af Venofer intravenøst, samt de øvrige antagelser i tabel 4. Resultatet viser, at anvendelsen af EPO i stedet for blodtransfusion indebærer en gennemsnitlig omkostning på ca. 109.000 kr. pr. ekstra patient, som responderer på behandlingen ved at få EPO i stedet for blodtransfusion. Hvis sygehuse får en særlig rabat gennem Amgros på 30%, reduceres denne omkostning til 77.755 kr. pr. patient.

### 3.8 Diskussion

Som vist i tabel 4, er der usikkerhed om resultaterne, idet omkostningerne kan beregnes under forskellige forudsætninger. Helt afgørende for de samlede omkostninger er prisen, Amgros-rabatten og antallet af patienter. Amgros-rabatten er skønnet til 30% i følsomhedsanalysen, men den faktiske størrelse kendes ikke, da rabatten er konfidentiel. Antallet af patienter er estimeret ved at kombinere LPR's oplysninger om antallet af patienter med ondartede svulster i kemoterapi på danske sygehuse med et skøn fra »Transfusionskvalitetsregisteret for Fyns Amts Transfusionsvæsen« over andelen af patienter, som modtager blodtransfusion i Fyns Amt. De ansvarlige for begge registre vurderer, at de anvendte data giver et godt billede af det faktiske antal patienter, og der vurderes derfor ikke at være systematiske fejl i data.

### 3.9 Sammenfatning

Den gennemførte analyse af de økonomiske konsekvenser af forslaget fra DSO viser at:

- Der skønnes årligt at være ca. 3.335 patienter, som vil skulle tilbydes EPO.
- Gennemsnitsomkostningerne pr. patient, som behandles med EPO, vil være 46.000-64.000 kr. Hvis en Amgros-rabat antages at være 30%, reduceres gennemsnitsomkostningerne til 35.000-41.000 kr. Gennemsnitsomkostningerne ved blodtransfusion er beregnet til ca. 4.000 kr. pr. patient.
- De samlede samfundsøkonomiske omkostninger ved at tilbyde EPO-behandling, som beskrevet i forslaget, udgør 153-212 mio. kr. Antages Amgros-rabatten at være 30%, reduceres de samlede omkostninger til 116-138 mio. kr.
- Anvendelsen af EPO-behandling i stedet for blodtransfusion indebærer en gennemsnitlig omkostning på ca. 109.000 kr. pr. ekstra patient, som responderer på behandlingen i stedet for at få blodtransfusion.

Forslaget fra DSO indebærer, at EPO-behandling også skal tilbydes patienter med mindre alvorlig blodmangel (mellem 6,0 og 7,5 mmol/l) afhængigt af de kliniske omstændigheder. Det er usikkert, i hvilket omfang denne gruppe patienter i dag modtager transfusion, og hvor stor en del de udgør af gruppen på de i alt ca. 3.335 patienter, som har modtaget blodtransfusion. Det er i



ovenstående beregninger antaget, at disse patienter udgør en meget lille andel af patientgruppen, idet praksis på kræftafdelingerne i dag er primært at tilbyde blodtransfusion til patienter med en  $\text{hgb} < 6,0$ .

Ved vurdering af holdbarheden af beregningerne for de kommende år bør der være fokus på udviklingen i antallet af patienter og prisen på EPO. Hvis antallet af patienter med ondartede svulster i kemoterapi vokser, og/eller indikationerne for EPO-behandlingen udvides, vil dette forøge de samlede omkostninger. Tilsvarende vil en stigende pris, eller faldende rabat, medføre øgede fremtidige omkostninger. Hvis prisen på EPO falder, vil det tilsvarende betyde lavere omkostninger pr. patient. Ændringer i disse forhold er relevante temaer for fremtidige MTV-projekter på dette område.

## 4 CEMTV's perspektivering og anbefalinger

Ved behandling med EPO opnås et øget hæmoglobinniveau i blodet og et reduceret behov for blodtransfusion. Effekten dokumenteres fortrinsvis ved måling af hæmoglobinkoncentrationen i blodprøver, men derudover ses der en moderat, men signifikant reduktion i behovet for blodtransfusion på gennemsnitligt en blodportion pr. patient i EPO-behandling. Behandling med EPO af kræftpatienter med blodmangel er således ikke en erstatning for blodtransfusioner, men kun et supplement. Denne relativt beskedne effekt på reduktionen i blodforbruget skal sammenholdes med de samfundsøkonomiske omkostninger ved behandlingen, der med det nuværende omkostningsniveau er beregnet til minimum 116-138 mio. kr. pr. år.

Indtil nu foreligger der ikke tilstrækkelig evidens for, at behandling med EPO har effekt på selve kræftsygdommen. Behandling med EPO kan således ikke betragtes som en behandling af kræftsygdommen, men snarere som en behandling af bivirkningerne ved kemobehandlingen.

Der bør – bl.a. på grund af de høje omkostninger – foreligge mere sammenlignelige undersøgelser og således en højere grad af evidens for effekten af EPO-behandling på livskvaliteten, før der tages stilling til, om behandling med EPO kan anbefales som et generelt tilbud til en større gruppe af kræftpatienter med blodmangel i kemobehandling. Dette er i overensstemmelse med den del af anbefalingen fra DSO's arbejdsgruppe, som omhandler livskvalitet: »Udvalget finder, at den publicerede effekt af hæmoglobinkorrektionen på livskvalitet enten er for usikker eller for beskeden til at afføde anbefaling om anvendelse af EPO alene på indikationen: bedring af livskvalitet. Udvalget anbefaler, at der gennemføres yderligere (gerne diagnoserelaterede) fase 3-undersøgelser med EPO, hvor effekten på livskvalitet og dennes relation til hæmoglobinkoncentrationsændringer vurderes« (1). I denne sammenhæng er det derfor relevant at drøfte, hvor mange ressourcer der skal anvendes til behandling af bivirkninger ved en behandling. Rapportens resultater kan således være et input til en diskussion om prioritering på kræftområdet.

I flere lande i Europa er man begyndt mere systematisk at anvende EPO til behandling af blodmangel hos kræftpatienter med ondartede svulster i kemoterapi. I Danmark anvendes EPO primært i kliniske studier.

Den i metaanalysen undersøgte patientgruppe omfatter både patienter, som er i palliativ og i kurativ behandling, og der skelnes ikke mellem disse. Det kunne imidlertid være hensigtsmæssigt at skelne mellem de to patientgrupper. Specielt bør man være opmærksom på, at EPO-behandling, når den anvendes profylak-

tisk eller til patienter i intenderet kurativ strålebehandling, måske kan medføre en overdødelighed. Indtil bedre undersøgelser foreligger, kan der stilles spørgsmålstegn ved, om EPO skal anvendes i et kurativt forløb til patienter med et hæmoglobinniveau på mellem 6,0 og 7,5 mmol/l eller højere.

Det kan ligeledes være relevant at gennemføre flere diagnoserelaterede studier, idet nogle patientgrupper måske kan have større effekt af behandling med EPO end andre.

Det er etisk set vigtigt at drøfte, om man skal anvende blod fra et frivilligt donorkorps til at behandle blodmangel, når man har et stof (EPO), som har samme effekt, men som er meget dyrere. Denne problematik er imidlertid ikke kun gældende for kræftområdet, men er generel for blodtransfusionsområdet.

**Ud fra en samlet betragtning** anbefales det, at behandling med EPO ikke på nuværende tidspunkt tages i rutinemæssig anvendelse, men videreføres under protokol, indtil der foreligger mere tilfredsstillende dokumentation for effekten på livskvalitet, kræftsvulstens størrelse og overlevelse samt for bivirkninger ved behandlingen. Hvis der på et senere tidspunkt fremkommer en mere overbevisende dokumentation af effekten, og/eller prisen for behandlingen falder, vil det være relevant at foretage en fornyet vurdering, fx i form af en MTV.

# Bilagsfortegnelse og litteratur

## **Bilag 1:**

*Notat vedrørende teknologi- og patientperspektivet (resume af metaanalyse)*

## **Bilag 2:**

*Notat vedrørende organisatoriske og økonomiske aspekter af EPO-behandling*

1

Anvendelse af erythropoietin (EPO) til behandling af anæmi hos patienter med solide tumorer [notat]. Dansk Selskab for Onkologi, 2003.

2

Sigmund H. Alternativer til blodtransfusion: rapport fra det internationale ISPOt-projekt om teknologier til begrænsning af almindelig blodtransfusion ved planlagte operationer. København: Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering, 2001. Medicinsk teknologivurdering 2001; 3(2).

<http://www.sst.dk/Applikationer/cemtv/publikationer/docs/Isopot/ISPOt.pdf>

3

Langensiepen S, Bohlius J, Piper M, Bennett C, Schwarzer G, Engert A. (Erythropoietin for patients with malignant disease (Protocol for a Cochrane Review). The Cochrane Library 2003; (2).

4

Overlæge, dr.med. Lena Specht, Onkologisk klinik, Rigshospitalet. Personlig meddelelse. 2003.

5

Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, Seidenfeld J, Bennett CL, Cella D et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. J Clin Oncol 2002; 20(19): 4083-4107. <http://www.jco.org/cgi/content/full/20/19/4083>

6

The role of erythropoietin in the management of cancer patients with non-hematologic malignancies receiving chemotherapy. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative, 2003. Practice Guidelines #12-1. Version 2.

[http://www.cancercare.on.ca/pdf/full12\\_1.pdf](http://www.cancercare.on.ca/pdf/full12_1.pdf)

7

Aronson N, Seidenfeld J, Piper MA, Flamm C, Hasselblad V. Uses of epoetin for anemia in oncology. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 2001. Evidence Report/Technology Assessment 30. <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/epoetsum.htm>

8

Carr D, Goudas L, Lawrence D et al. Management of cancer symptoms: pain, depression and fatigue. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 2002. Evidence Report/Technology Assessment 61.

<http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/csympsum.htm>

9

Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet* 2003; 362(9384): 640-650.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12944066&dopt=Abstract&itool=iconabstr](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12944066&dopt=Abstract&itool=iconabstr)

10

Leyland-Jones B. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol* 2003; 4(8): 459-460.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12901958&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12901958&dopt=Abstract)

11

Henke M, Laszig R, Rube C, Schafer U, Haase KD, Schilcher B et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9392): 1255-1260.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=14575968&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=14575968&dopt=Abstract)

12

Brower V. Erythropoietin may impair, not improve, cancer survival. *Nature Medicine*

2003; 9(12): 1439. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=14647499&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=14647499&dopt=Abstract)

13

Kaanders JHAM, van der Kogel AJ. Erythropoietin to treat anaemia in patients with

head and neck cancer. *Lancet* 2004; 363(9402): 78-79. <http://pdf.thelancet.com/pdfdownload?uid=llan.363.9402.correspondence.28232.1&x=x.pdf>

14

Haddad R, Posner M. Erythropoietin to treat anaemia in patients with head and neck

cancer. *Lancet* 2004; 363(9402): 79-80. <http://pdf.thelancet.com/pdfdownload?uid=llan.363.9402.correspondence.28232.1&x=x.pdf>

15

Leyland-Jones B, Mahmud S. Erythropoietin to treat anaemia in patients with head and

neck cancer. *Lancet* 2004; 363(9402): 80. <http://pdf.thelancet.com/pdfdownload?uid=llan.363.9402.correspondence.28232.1&x=x.pdf>

16

Blumberg N, Heal JM. Erythropoietin to treat anaemia in patients with head and neck

cancer. *Lancet* 2004; 363(9402): 80-81. <http://pdf.thelancet.com/pdfdownload?uid=llan.363.9402.correspondence.28232.1&x=x.pdf>

17

Freidlin B, Korn EL. Erythropoietin to treat anaemia in patients with head and neck

cancer. *Lancet* 2004; 363(9402): 81. <http://pdf.thelancet.com/pdfdownload?uid=llan.363.9402.correspondence.28232.1&x=x.pdf>

18

Powles T, Shamash J, Liu W. Erythropoietin to treat anaemia in patients with head and

neck cancer. *Lancet* 2004; 363(9402): 82. <http://pdf.thelancet.com/pdfdownload?uid=llan.363.9402.correspondence.28232.1&x=x.pdf>

19

Henke M, Laszig R, Frommhold H. Erythropoietin to treat anaemia in patients with head and neck cancer. *Lancet* 2004; 363(9402): 81-82. <http://pdf.thelancet.com/pdfdownload?uid=llan.363.9402.correspondence.28232.1&x=x.pdf>

20

Økonom Maja Annette Jensen, DRG-kontoret, Sundhedsstatistikken, Sundhedsstyrelsen. Personlig meddelelse. 2003.

21

Cremieux PY, Finkelstein SN, Berndt ER, Crawford J, Slavin MB. Cost effectiveness, quality-adjusted life-years and supportive care. Recombinant human erythropoietin as a treatment of cancer-associated anaemia. *Pharmacoeconomics* 1999; 16(5 Pt 1): 459-472. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10662393&dopt=Abstract&itool=iconabstr](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10662393&dopt=Abstract&itool=iconabstr)

22

Ortega A, Dranitsaris G, Puodziunas AL. What are cancer patients willing to pay for prophylactic epoetin alfa? A cost-benefit analysis. *Cancer* 1998; 83(12): 2588-2596. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9874467&dopt=Abstract&itool=iconabstr](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9874467&dopt=Abstract&itool=iconabstr)

23

Dickmeiss E, Christiansen AH, Smith E. Risiko for smitte med donorblod i Danmark ved årtusindskiftet. *Ugeskr Læger* 2001; 163(19): 2628-2632. [http://www.dadlnet.dk/ufl/ufl0119/v\\_p/org2.htm](http://www.dadlnet.dk/ufl/ufl0119/v_p/org2.htm)

24

Jørgensen J, Taaning E. Dansk registrering af transfusionskomplikationer. Rapport til Dansk Selskab for Klinisk Immunologi 2000; 1-12.

25

Kavanagh BD, Fischer BA 4th, Segreti EM, Wheelock JB, Boardman C, Roseff SD et al. Cost analysis of erythropoietin versus blood transfusions for cervical cancer patients receiving chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(2): 435-441. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=115678-+8&dopt=Abstract&itool=iconabstr](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=115678-+8&dopt=Abstract&itool=iconabstr)

26

Sheffield R, Sullivan SD, Saltiel E, Nishimura L. Cost comparison of recombinant human erythropoietin and blood transfusion in cancer chemotherapy-induced anemia. *Ann Pharmacother* 1997; 31(1): 15-22. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8997459&dopt=Abstract&itool=iconabstr](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8997459&dopt=Abstract&itool=iconabstr)