

Refusjonsrapport – Xeloda til behandling av lokalavansert eller metastaserende brystkreft

OPPSUMMERING

Formål: Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for kapecitabine (Xeloda) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon: kapecitabine i kombinasjon med docetaxel er indisert til behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende brystkreft når behandling med antracykliner ikke er indisert. Kapecitabine er også indisert som monoterapi til behandling av pasienter hvor kjemoterapi med taxaner og antracykliner har sviktet eller ikke er indisert.

Refusjon er søkt med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> <ul style="list-style-type: none">• i kombinasjon med docetaxel til behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende brystkreft når behandling med antracykliner ikke er indisert.• som monoterapi til behandling av pasienter hvor kjemoterapi med taxaner og antracykliner har sviktet eller ikke er indisert.					
<u>Refusjonskoder:</u>					
ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
X76	Ondartet svulst i bryst (K)		C50	Ondartet svulst i bryst	
X78	Ondartet svulst i bryst (M)				
<u>Vilkår:</u>					

Bakgrunn: Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos kvinner, men rammer først og fremst kvinner over 50 år. I 2005 fikk 2 780 kvinner denne diagnosen, som er viktigste årsak til tapte leveår for kvinner opp til 65 år. Omtrent 50 % av pasientene diagnostisert med primær brystkreft vil få tilbakefall med metastaser eller avansert sykdom. I tillegg har omtrent 10 % metastaserende sykdom allerede ved første diagnose. Stadium av sykdommen har mye å si for prognosen. Når sykdommen på diagnosetidspunktet er begrenset til brystet er fem års relativ overlevelse 94,1 %, mot 16,9 % hvis det foreligger fjernmetastaser.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse

Resultat: Effektdokumentasjonen som ligger til grunn for refusjonssøknaden består av en RCT for kombinasjonsbehandling og tre ikke-kontrollerte studier for monoterapi. RCTen viser at kapecitabine i kombinasjon med docetaxel er bedre enn docetaxel alene. De ikke-kontrollerte studiene av monoterapi konkluderer med at det ser ut til at kapecitabine er effektivt i behandling av metastatisk brystkreft og at det har en akseptabel toksisitetsprofil.

Roche har ikke utarbeidet noen legemiddeløkonomisk analyse for kapecitabine. For monoterapi gjør de i stedet en sammenligning av legemiddelkostnader og ressursbruk knyttet til ulike legemidler brukt til behandling av brystkreft. Roche antar lik ressursbruk for kapecitabine og alternativene. Gitt antagelsene ligger kapecitabine omtrent midt på treet når alle behandlingsalternativer tas i betraktning, men er rimeligere enn andre alternativer i tablettform.

I tillegg til kostnadssammenligningen henviser Roche til en kost-nytte-studie fra USA der kostnadseffektiviteten av kapecitabine i kombinasjon med docetaxel ble undersøkt. Gjennomsnittlig kostnad per QALY ved kombinasjonsbehandling ble beregnet til \$ 13 558. Resultatet var robust for endringer i viktige variabler.

Roche henviser også til en systematisk oversikt av klinisk effekt og kostnadseffektivitet av kapecitabine til lokalavansert og metastaserende brystkreft. Kapecitabine var dominant når det ble sammenlignet indirekte med vinorelbine, men resultatet må tolkes med forsiktighet på grunn av dårlig kvalitet på effektdataene. Analysen av kombinasjonsterapi viste at kombinasjonen av kapecitabine og docetaxel dominant sammenlignet med docetaxel alene.

Anbefaling/ vedtak: Gjennomgangen av refusjonssøknaden har vist at det er mangler ved dokumentasjonen av effekt og kostnadseffektivitet av kapecitabine. Den innsendte dokumentasjonen viser at kapecitabine er et etablert alternativ i behandlingen av brystkreft. Som følge av dette og fordi pasientene som er aktuelle for behandlingen er alvorlig syke, mener Legemiddelverket at kapecitabine likevel er et refusjonsverdig alternativ som bør inngå i verktøykassen for behandling av pasienter med metastatisk brystkreft.

Refusjon innvilges for hele den nåværende brystkreftindikasjonen. For å sikre riktig bruk av kapecitabine, knyttes vedtaket opp mot vilkår om at forskrivning skal være instituert i sykehus, sykehuspoliklinikk eller av spesialist i onkologi.

INNHOOLD

1	SØKNADSLOGG	4
2	INTRODUKSJON/BAKGRUNN	4
2.1	BESKRIVELSE AV DET UNDERLIGGENDE HELSEPROBLEM	4
2.2	EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER	4
3	BEHANDLING MED KAPECITABINE (XELODA)	5
3.1	KLINISK EFFEKT AV KAPECITABINE	5
3.1.1	<i>Kombinasjonsbehandling</i>	5
3.1.2	<i>Monoterapi</i>	6
3.2	PASIENTGRUNNLAG	6
3.3	RETNINGSLINJER FOR BEHANDLING AV BRYSTKREFT	6
3.3.1	<i>Helsedirektoratet</i>	6
3.3.2	<i>NICE</i>	7
3.4	SAMMENLIGNING AV KOSTNADSSIDEN VED ULIKE BEHANDLINGSALTERNATIVER	7
3.5	STUDIER AV KOSTNADSEFFEKTIVITET	8
4	LEGEMIDDELVERKETS VURDERING	9
4.1	EFFEKT	9
4.2	KOSTNADSEFFEKTIVITET	9
4.3	ALVORLIGHET	10
4.4	ANTALL BRUKERE OG BUDSJETTKONSEKVENSER	11
5	KONKLUSJON	12
6	REFERANSER	13

1 SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	Roche Norge AS
Preparat:	Xeloda 150 mg og 500 mg
Virkestoff:	kapecitabin
Indikasjon:	Xeloda i kombinasjon med docetaxel er indisert til behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende brystkreft når behandling med antracykliner ikke er indisert. Xeloda er også indisert som monoterapi til behandling av pasienter hvor kjemoterapi med taxaner og antracykliner har sviktet eller ikke er indisert.
ATC-nr:	L01B C06
Søknadsprosess:	Søknad 1. gang mottatt av Statens Legemiddelverk*:
	27-05-2002
	Søknad mottatt Statens legemiddelverk:
	04-11-2008
	Saksbehandling startet:
	11-11-2008
	Vedtak fattet:
	29-04-2009
	Saksbehandlingstid:
	168 dager

* Søknaden ble trukket i 2005.

2 INTRODUKSJON/BAKGRUNN

2.1 Beskrivelse av det underliggende helseproblem

Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos kvinner, men rammer først og fremst kvinner over 50 år. I 2005 fikk 2 780 kvinner denne diagnosen, som er viktigste årsak til tapte leveår for kvinner opp til 65 år (1). Omtrent 50 % av pasientene diagnostisert med primær brystkreft vil få tilbakefall med metastaser eller avansert sykdom. I tillegg har omtrent 10 % metastaserende sykdom allerede ved første diagnose (2). Stadium av sykdommen har mye å si for prognosen. Når sykdommen på diagnosetidspunktet er begrenset til brystet er fem års relativ overlevelse 94,1 %, mot 16,9 % hvis det foreligger fjerne metastaser (3).

2.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

Aktuelle behandlingsformer, alene eller i kombinasjon, er kirurgi, stråleterapi, hormonbehandling, kjemoterapi, immunterapi og annen målrettet biologisk terapi (3). Hva man velger kommer blant annet an på om det er påvist kun lokalisert sykdom eller om det er påvist spredning. Ved lokalisert brystkreft er målsetningen alltid kurativ. Ved spredning finnes det i dag ikke kurativ behandling. Målet med behandlingen er da å lindre symptomer og å holde sykdommen under kontroll.

3 BEHANDLING MED KAPECITABINE (XELODA)

Kapecitabine har vært på det norske markedet noen år og har indikasjon for kombinasjon med docetaxel til behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende brystkreft når behandling med anthracykliner ikke er indisert. Det er også indisert som monoterapi til behandling av pasienter hvor kjemoterapi med taxaner og antracykliner har sviktet eller ikke er indisert. I tillegg har kapecitabine indikasjon ved koloncancer, colorektal cancer og ventrikkcancer. Det er kun brystkreftindikasjonen som diskuteres i denne rapporten.

Helsedirektoratet har laget retningslinjer for brystkreftbehandling der det blant annet gis anbefalinger for hvordan kapecitabine skal brukes i Norge (1). Retningslinjene presenteres nærmere lenger ut i denne rapporten.

3.1 Klinisk effekt av kapecitabine

I 2001 fikk kapecitabine godkjent indikasjon for behandling av kolorektal cancer. Indikasjonen ble senere utvidet til brystkreft, i følge EPAR for kapecitabine (4) hovedsakelig på bakgrunn av en randomisert, kontrollert studie av kapecitabine i kombinasjon med docetaxel sammenlignet med docetaxel alene til pasienter med metastatisk brystkreft (SO14999). Roche søker om refusjon både for kapecitabine i kombinasjon med docetaxel og for kapecitabine som monoterapi. I refusjonssøknaden henviser Roche til publikasjonen fra SO14999 (5), samt tre ikke-kontrollerte studier av kapecitabine som monoterapi (6-8).

3.1.1 Kombinasjonsbehandling

O'Shaughnessy og medarbeidere sammenlignet effekt av kapecitabine i kombinasjon med docetaxel med docetaxel alene hos pasienter med metastaserende brystkreft som tidligere var behandlet med anthracykliner (5). Pasientene ble randomisert til sykler av 21 dager med kapecitabine 1 250 mg/m² to ganger daglig (n=255) på dag 1-14 pluss docetaxel 100 mg/m² på dag 1 eller docetaxel 100 mg/m² på dag 1 (n=256). Kapecitabine og docetaxel i kombinasjon resulterte i signifikant bedre effekt på tid til sykdomsprogresjon, totaloverlevelse og objektiv tumor responsrate sammenlignet med docetaxel alene. Forekomst av bivirkninger var noe ulik for de to behandlingsregimene. Gastrointestinale bivirkninger og hånd-fot-syndrom var mer vanlig for kombinasjonsbehandling mens muskel- og leddsmerter samt sepsis var mer vanlig med monoterapi docetaxel. Det konkluderes med at resultatene av studien indikerer at kombinasjonsbehandling har klare fordeler sammenlignet med monoterapi.

3.1.2 Monoterapi

Refusjonssøker henviser til tre ikke-kontrollerte studier av kapecitabine som monoterapi. I alle studiene fikk pasientene 2500 mg/m² kapecitabine fordelt på to doser daglig i to uker, fulgt av en hvileperiode på en uke.

Studiene rapporterer noe ulike effektmål. Lee (7) rapporterer at varighet av respons var 8,9 måneder, median tid til progresjon var 4,6 måneder, og median total overlevelse var 18,1 måneder. Wist og medarbeidere (8) rapporterer blant annet at 14 av 48 pasienter oppnådde delvis respons mens 16 oppnådde en stabilisering i sykdommen, seks av disse opplevde stabilisering i mer enn 24 uker, median tid til progresjon var 107 dager, og median totaloverlevelse 281 dager. Den tredje studien (6) undersøkte 162 pasienter og rapporterer om total responsrate på 20 %, median varighet av respons på 8,1 måned, median overlevelse 12,8 måneder, og median tid til sykdomsprogresjon 93 dager. Hånd-fot-syndrom og gastrointestinale bivirkninger (diaré og oppkast) ser ut til å være de vanligste bivirkningene.

Alle tre studier konkluderer med at det ser ut til at kapecitabine er effektivt i behandling av metastatisk og at det har en akseptabel toksisitetsprofil.

3.2 Pasientgrunnlag

Totalt antall brukere av kapecitabine var 880 i 2007. Dette tilsvarer en omsetning på totalt 11,3 millioner kroner. Roche anslår at 150 av pasientene var brystkreftpasienter og at dette vil øke til 180 i løpet av et par år, for deretter å stabilisere seg. Dette tilsvarer en økning i omsetning til omtrent 4 millioner kroner per år.

3.3 Retningslinjer for behandling av brystkreft

3.3.1 Helsedirektoratet

I 2007 publiserte Helsedirektoratet et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (1). Retningslinjene er ment å gi anbefalinger og råd for å sikre forsvarlighet og god kvalitet i helsetjenesten. De omfatter både diagnostisering og utredning, behandling av lokalisert sykdom/kurativ behandling, oppfølging og etterkontroll av kurativ behandling, samt livsforlengende og palliativ behandling ved lokalavansert og metastaserende sykdom.

Aktuelt i denne sammenhengen er først og fremst oversikten retningslinjene gir over cytostatisk behandling av metastatisk brystkreft og anbefalingene som gis for kapecitabines plass i behandlingsrekken. Det understrekes at behandlingsforløpet for den enkelte pasient avhenger av effekt av behandlingen, toksisitet og pasientens allmenntilstand. Hvorvidt kombinasjonsbehandling eller enkeltstoffregimer gir best resultat er i følge retningslinjene usikkert. Kombinasjonsregimer har gjerne høyere responsrater, men ikke nødvendigvis økt totaloverlevelse.

Det skilles mellom 1. linje, 2. linje og 3. linjebehandling. Som hovedregel anbefales anthracykliner som 1. linjebehandling. I noen tilfeller, for eksempel dersom det er mindre enn 24 måneder siden pasienten fikk anthracykliner sist, anbefales det i stedet taxaner. Dette kan eventuelt kombineres med kapecitabine. Som 2. linje anbefales som hovedregel taxaner, eventuelt i kombinasjon med kapecitabine. Kapecitabine kan eventuelt benyttes i 2. linje som monobehandling dersom taxaner ble benyttet som 1. linje. I 3. linje kan kapecitabine, vinorelbine eller gemcitabine benyttes, avhengig av indikasjon og hva som er benyttet tidligere.

Se retningslinjene for fullstendig oversikt over anbefalingene fra Helsedirektoratet.

3.3.2 NICE

I februar 2009 kom NICE (National Institute of Clinical Evidence) ut med nye retningslinjer for diagnostisering og behandling av avansert brystkreft (9). De nye retningslinjene erstatter flere tidligere retningslinjer om samme tema, blant annet den for bruk av kapecitabine (10). Retningslinjene bygger på en gjennomgang av litteraturen. Kvaliteten på dokumentasjonen av kapecitabine som monobehandling oppgis å være dårlig, med hovedsakelig ukontrollerte studier. For kombinasjonsbehandling er dokumentasjonen noe bedre, men det understrekes likevel at effektdokumentasjonen må tolkes med forsiktighet. I tillegg til litteraturgjennomgangen av effektdokumentasjonen, bygger NICE sine anbefalinger på en kost-nytte-analyse av ulike behandlingssekvenser.

De nye retningslinjene anbefaler til HER-2 negative pasienter docetaxel som 1. linje etter anthracykliner, vinorelbine eller kapecitabine som 2. linje, og kapecitabine eller vinorelbine, avhengig av hva som ble gitt i 2. linje, som 3. linje. Kombinasjonsbehandling anbefales vurdert som 1. linje til pasienter som det er viktig med større sannsynlighet for respons, og som forstår og tolererer den økte toksisiteten som disse regimene gir. Til HER-positive anbefales det å vurdere trastuzumab etter anthracykliner før man eventuelt bruker vinorelbine eller kapecitabine.

3.4 Sammenligning av kostnadssiden ved ulike behandlingsalternativer

Roche har ikke utarbeidet noen legemiddeløkonomisk analyse for Xeloda. De gjør i stedet en sammenligning av legemiddelkostnader og ressursbruk knyttet til ulike legemidler brukt til behandling av brystkreft. I tillegg henviser de til de to rapportene fra NICE om kostnadseffektiviteten av kombinasjonsbehandling med kapecitabine og taxaner.

For monoterapi har Roche beregnet at fire måneders forbruk av kapecitabine koster kr 22 907. Dette er nesten tilsvarende som intravenøs vinorelbine, mens vinorelbine tabletter og intravenøs gemcitabine er mye dyrere, henholdsvis kr 20 348, 60 307 og 36 312. Roche legger til grunn at ressursbruk er tilsvarende for de fire behandlingene. Dette er basert på uttalelser fra eksperter på behandling av brystkreft.

Det er ikke laget noen sammenligning av kostnader for ulike regimer av kombinasjonsbehandling.

3.5 Studier av kostnadseffektivitet

Verma og medarbeidere (11) undersøkte kostnadseffektiviteten av kapecitabine i kombinasjon docetaxel sammenlignet med docetaxel alene til pasienter som tidligere er behandlet med anthracycliner. Studien bygger på effektstudien av O'Shaughnessy og medarbeidere (5) (omtalt over), ressursbruk og kostnader fra USA, og nytteverdier fra Frankrike og Storbritannia. Det ble benyttet en Markovmodell for å beregne kostnader per kvalitetsjusterte leveår (QALY) ut fra pasientperspektiv og helsetjenesteperspektiv. Gjennomsnittlig kostnad per QALY ved kombinasjonsbehandling ble beregnet til \$ 13 558 og Verma konkluderer med at dette er lavt sammenlignet med mye annen kreftbehandling, og at kombinasjonsbehandling er kostnadseffektiv behandling til den aktuelle pasientgruppa. Resultatet var robust for endringer i viktige variabler. Viktige årsaker til dette resultatet var redusert dose av docetaxel i kombinasjon med kapecitabine og reduserte kostnader til sykehusinnleggelser som følge av færre bivirkninger av docetaxel.

Roche henviser også til en systematisk oversikt fra 2002 av klinisk effekt og kostnadseffektivitet av kapecitabine til lokalavansert og metastaserende brystkreft (2). Kapecitabine var dominant når det ble sammenlignet indirekte med vinorelbine, men resultatet må tolkes med forsiktighet på grunn av dårlig kvalitet på effektdataene. Analysen av kombinasjonsterapi bygde på effektstudien til O'Shaughnessy (5) beskrevet over. Også her var kombinasjonen av kapecitabine og docetaxel dominant sammenlignet med docetaxel alene.

4 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING

4.1 Effekt

Effektdokumentasjonen som ligger til grunn for refusjonssøknaden består av en RCT for kombinasjonsbehandling og tre ikke-kontrollerte studier for monoterapi.

RCTen er tilsynelatende av god kvalitet og er relevant i forhold til norsk behandlingspraksis slik dette beskrives i retningslinjene fra Helsedirektoratet. Ikke-kontrollerte studier er normalt ikke tilstrekkelig verken for å få innvilget markedsføringstillatelser eller søknader om forhåndsgodkjent refusjon. Kapecitabine monoterapi er imidlertid ikke aktuelt før langt ut i sykdomsforløpet, som en slags siste utvei ("salvage therapy") etter at annen behandling er forsøkt. I slike tilfeller er det ofte ikke vanlig/nødvendig med randomiserte, kontrollerte studier, og ofte vil også slike studier være uetisk å gjennomføre.

Roche har i refusjonssøknaden ikke oppgitt hvordan de har identifisert studiene, det vil si om det er gjort systematiske søk etc. Det er dermed usikkert om alle relevante studier er tatt med i betraktningen. Etter gjennomgang av behandlingsretningslinjer, SPC og EPAR, har imidlertid Legemiddelverket ikke funnet henvisninger til andre studier som burde vært inkludert. Gjennomgangen viste også at kapecitabine allerede er veletablert i behandlingen av metastatisk brystkreft. Dette, i kombinasjon med at det er snakk om behandling som siste utvei med de kravene til dokumentasjon som gjelder her, gjør at Legemiddelverket aksepterer dokumentasjonen som den er.

4.2 Kostnadseffektivitet

Roche har ikke selv utført noen legemiddeløkonomisk analyse i forbindelse med refusjonssøknaden. Dette begrunnes med at kapecitabine ikke er prioritert produkt for Roche og at søknaden derfor kun sendes inn etter påtrykk fra norske onkologer.

I de norske retningslinjene for brystkreftbehandling heter det at kombinasjon av docetaxel og kapecitabine er vist å gi bedre resultat enn docetaxel alene. De innsendte helseøkonomiske analysene viser også at kombinasjonsbehandling sannsynligvis er kostnadseffektivt til den aktuelle pasientgruppen. Analysene er imidlertid gjort i Storbritannia, og ideelt sett burde det vært gjort en kostnadseffektivitetsvurdering av kombinasjonsregimer sammenlignet med enkeltstoffregimer i norsk sammenheng. Dette fordi for eksempel ressursbruk og enhetskostnader varierer fra land til land. Ut fra de norske og engelske retningslinjene for brystkreftbehandling å dømme, kan det også se ut til at det er visse forskjeller i behandlingspraksis i Norge og England. Som følge av forskjellene mellom landene, er verdien av de legemiddeløkonomiske analysene av begrenset verdi i norsk sammenheng, og slike analyser er normalt heller ikke tilstrekkelig for å få innvilget forhåndsgodkjent refusjon i Norge.

Et annet moment i forhold til kombinasjonsbehandling versus monoterapi er den økte forekomsten av bivirkninger ved å legge til et ekstra medikament og konsekvensene dette kan få for livskvaliteten og dermed også kostnadseffektiviteten. NICE anbefaler kombinasjonsbehandling, men anbefalingene begrenses til tilfeller der det er spesielt viktig med økt sannsynlighet for respons og tilfeller der pasienten forstår og er i stand til å takle de ekstra belastningene i form av økt forekomst av bivirkninger. De norske retningslinjene er ikke like tydelige på at den økte effekten av å legge til kapecitabine må vurderes opp mot den økte risikoen for bivirkninger, noe Legemiddelverket mener er uheldig.

Som 3. linje behandling finnes flere alternativ, både sykehusbehandling og tablettbehandling. Generelt mener Legemiddelverket det kan være en stor fordel for pasienten med behandling som ikke krever sykehusinnleggelse. Også ressursmessig er hjemmebehandling gunstig, da sykehusinnleggelse er betydelig mer ressurskrevende enn hjemmebehandling. Som følge av dette er derfor Roches antagelser om lik ressursbruk for de fire alternativene i tredjelinjebehandling sannsynligvis konservative. Alternativet til å innvilge forhåndsgodkjent refusjon er at pasientene får det på individuell refusjon slik mange gjør i dag. I valget mellom forhåndsgodkjent og individuell refusjon må saksbehandlingskostnaden ved individuell refusjon tas med i betraktningen. Dette taler til fordel for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon.

Vinorelbine er det mest naturlige alternativet til kapecitabine når det er snakk om tablettbehandling. Disse er på refusjon i dag for metastaserende brystkreft når behandling med anthracykliner har sviktet eller ikke er egnet. Roche sin kostnadssammenligning viser at vinorelbine tabletter koster nær tre ganger så mye som kapecitabine, og i Jones' systematiske oversikt (2) kom kapecitabine monoterapi ut som dominant alternativ sammenlignet med vinorelbine. Det er imidlertid viktig å huske at resultatene fra den systematiske oversikten er svært usikre som følge av den dårlige kvaliteten på effektdataene.

Oppsummert mener Legemiddelverket at kostnadseffektivitet ikke er tilstrekkelig dokumentert i refusjonssøknaden for kapecitabine. Det finnes studier som kan tyde på at kapecitabine er kostnadseffektiv behandling til pasienter med metastaserende brystkreft, men som følge av at studiene bygger på effektstudier av til dels dårlig kvalitet, og at analysene ikke er tilpasset norske forhold, er disse resultatene svært usikre.

4.3 Alvorlighet

Sammen med forventet nytte og kostnadseffektivitet, skal alvorlighet være en del av vurderingen i prioriteringss spørsmål. Det er liten tvil om at metastaserende brystkreft må anses som en alvorlig tilstand. Mange pasienter har vært gjennom flere typer belastende behandling innen sykdommen har kommet så langt, og dødeligheten er høy. På dette stadiet er det ikke lenger snakk om kurativ, men livsforlengende og palliativ/symptomatisk behandling. Legemiddelverket mener at alvorlighet av sykdommen i dette tilfellet må veie tungt i vurderingen av om forhåndsgodkjent refusjon skal innvilges.

Roche argumenterer dessuten med at fordi det er snakk om svært syke pasienter bør de slippe belastningen med å måtte søke om individuell refusjon når de uansett vil få søknaden innvilget.

4.4 Antall brukere og budsjettkonsekvenser

I følge Reseptregisteret var det 880 brukere av Xeloda i 2007. Roche antar at 150 av disse var pasienter med brystkreft. Legemiddelverket mener det er rimelig å anta at størstedelen av brukerne er pasienter med kolorektal cancer i og med at denne indikasjonen er innvilget forhåndsgodkjent refusjon.

Kapecitabine er i dag å få på individuell refusjon for de pasienter som trenger det. I følge Roche får nær alle pasientene med metastaserende brystkreft som søker om individuell refusjon for kapecitabine innvilget dette. Fordi kapecitabine fås på individuell refusjon i dag er det ikke ventet at innvilgelse av refusjon vil få vesentlige budsjettmessige konsekvenser.

5 KONKLUSJON

Gjennomgangen av refusjonssøknaden har vist at det er mangler ved dokumentasjonen av effekt og kostnadseffektivitet av kapecitabine. Roche søker om refusjon etter påtrykk fra onkologer. Den innsendte dokumentasjonen viser at kapecitabine er et etablert alternativ i behandlingen av brystkreft. Som følge av dette og fordi pasientene som er aktuelle for behandlingen er alvorlig syke, mener Legemiddelverket at kapecitabine likevel er et refusjonsverdig alternativ som bør inngå i verktøykassen for behandling av pasienter med metastatisk brystkreft.

Refusjon innvilges for hele den nåværende brystkreftindikasjonen. For å sikre riktig bruk av kapecitabine, knyttes vedtaket opp mot vilkår om at forskrivning skal være instituert i sykehus, sykehuspoliklinikk eller av spesialist i onkologi.

Med vennlig hilsen
STATENS LEGEMIDDELVERK

Kristin Svanqvist (e.f)
seksjonssjef

Janicke Nevjar
forsker

6 REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. 2007 [updated 2007; cited 15.04.09]; Available from: http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonale_faglige_retningslinjer/nasjonalt_handlingsprogram_med_retningslinjer_for_diagnostikk_behandling_og_oppf_lging_av_pasiente_r_med_brystkreft_89234.
2. Jones L, Hawkins N, Westwood M, Wright K, Richardson G, Riemsma R. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of capecitabine (Xeloda) for locally advanced and/or metastatic breast cancer. Health Technol Assess. 2004 Feb;8(5):iii, xiii-xvi, 1-143.
3. Oslo_Universitetssykehus. Informasjonsside om brystkreft: Onkolex. [cited 21.04.09]; Available from: <http://www.oncolex.no/Bryst/Prosedyre katalog/BEHANDLING.aspx?lg=procedureGroup>.
4. EMEA. EPAR for Xeloda. [cited 21.04.09]; Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Xeloda/282200en6.pdf>.
5. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. J Clin Oncol. 2002 Jun 15;20(12):2812-23.
6. Johanne L Blum SEJ, Aman U. Buzdar, Patricia Mucci LoRusso, Irene Kuter, Charles Vogel, Bruno Osterwalder, Han-Ulrich Burger, Cheryl Stoner Brown, Tom Griffin. Multicenter Phase II Study of Capecitabine in Paclitaxel-refractory Metastatic Breast Cancer. Classic Papers and Current Comments. 2001;5(4):790-9.
7. Lee SH, Lee J, Park J, Park SH, Lee KE, Lee SI, et al. Capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. Med Oncol. 2004;21(3):223-31.
8. Wist EA, Sommer HH, Ostenstad B, Risberg T, Bremnes Y, Mjaaland I. Oral capecitabine in anthracycline- and taxane-pretreated advanced/metastatic breast cancer. Acta Oncol. 2004;43(2):186-9.
9. NICE. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009 [updated 2009; cited 15.04.09]; Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG81FullGuideline.pdf>.
10. NICE. Guidance on the use of capecitabine for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer. 2003 [updated 2003; cited 15.04.09]; Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=11500>.
11. Verma S, Maraninchi D, O'Shaughnessy J, Jamieson C, Jones S, Martin M, et al. Capecitabine plus docetaxel combination therapy. Cancer. 2005 Jun 15;103(12):2455-65.