

Medicinrådets kliniske
sammenligningsgrundlag
vedr. tillægsbehandling
med EGFR-hæmmere ved
metastaserende tyk- og
endetarmskræft

Beh



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Medicinrådet angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag

I *Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag* er datagrundlaget og analyserne, der danner baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler, beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i den tidligere udarbejdede protokol. I det kliniske sammenligningsgrundlag tager Medicinrådet stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag og den efterfølgende omkostningsanalyse danner baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger af betydning for behandlingsvejledningens indhold, kan Medicinrådet tage den op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	8. februar 2023
-------------------------	-----------------

Dokumentnummer	162735
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----

© Medicinrådet, 2023
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 9. februar 2023



Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag

- vedrørende tillægsbehandling med EGFR-hæmmere ved metastaserende tyk- og endetarmskræft

Medicinrådet vurderer, at der for lægemidler/behandlingsregimer angivet under "anvend" ikke er klinisk betydende forskelle. Medicinrådet betragter derfor de angivne lægemidler/behandlingsregimer som klinisk ligestillede, og de er dermed mulige tillægsbehandlinger med EGFR-hæmmere ved metastaserende tyk- og endetarmskræft.

Der er ikke angivet en procentsats i dette kliniske sammenligningsgrundlag. Medicinrådet konkluderer, at både praktiske forhold, administrationspraksis og økonomi kan have betydning for valg af lægemiddel i den enkelte region. Formålet med det kliniske sammenligningsgrundlag og den efterfølgende omkostningsanalyse er at oplyse regionerne om økonomiske forhold.

Table 1.1 Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til 1. linje.

Lægemiddel	
Anvend	Cetuximab Panitumumab
Overvej	
Anvend ikke rutinemæssigt	
Anvend ikke	

Table 1.2 Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til 2. linjebehandling efter pembrolizumab.

Lægemiddel	
Anvend	Cetuximab Panitumumab
Overvej	
Anvend ikke rutinemæssigt	
Anvend ikke	



Baggrunden for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler

Herunder opsummerer Medicinrådet de faktorer, der har været afgørende for den kliniske rækkefølge af lægemidler til tillægsbehandling med EGFR-hæmmere ved metastaserende tyk- og endetarmskræft.

Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler vedrørende klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle på behandling med de EGFR-hæmmere, som gives i kombination med to-stof kemoterapi, til patienter med metastaserende kolorektalkræft, der skal have behandling i 1. linje?

Lægemidlerne cetuximab og panitumumab blev ligestillet i et baggrundsnotat fra RADS, som blev offentliggjort i april 2016 (rads.dk). Medicinrådet har gennemført en systematisk litteratursøgning og ikke fundet afgørende nye studier. Derfor betragter Medicinrådet stadig lægemidlerne som ligestillede til patienter, som skal behandles i 1. linje, er K- og N-Ras-WT og BRAF-WT, der er det stærkeste evidensgrundlag for venstresidige tumorer (1).

Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler vedrørende klinisk spørgsmål 2

Er der klinisk betydende forskelle på behandling med de EGFR-hæmmere, som gives i kombination med to-stof kemoterapi, til patienter med metastaserende kolorektalkræft, der skal have behandling i 2. linje efter pembrolizumab?

Medicinrådet har ikke fundet studier, der belyser det kliniske spørgsmål. I protokollen gjorde fagudvalget opmærksom på, at indførelsen af pembrolizumab i 1. linje til patienter med MSI-H/dMMR er ny, hvorfor det ikke forventes, at der er et evidensgrundlag for behandling i 2. linje efter pembrolizumab. Indtil der er data på området, forventer fagudvalget, at den tidligere standardbehandling med kemoterapi i 1. linje vil forskydes til 2. linje efter pembrolizumab. Resultatet fra klinisk spørgsmål 1 er derfor overført til klinisk spørgsmål 2.

Klinisk sammenligningsgrundlag

Tabel 3.2 Klinisk sammenligningsgrundlag. Sammenligningsperiode er 6 måneder (26 uger).

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Mængde (mg)
Cetuximab	400 mg/m ² efterfulgt af en dosis hver uge på 250 mg/m ²	12.569 mg
Cetuximab	400 mg/m ² efterfulgt af en dosis hver anden uge på 500 mg/m ²	12.569 mg
Panitumumab	6 mg/kg én gang hver anden uge	5.897 mg



Medicinrådets evidensgennemgang



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser	6
2.	Baggrund og introduktion	7
3.	Metoder	7
3.1	Kliniske spørgsmål.....	7
3.1.1	Klinisk spørgsmål 1.....	7
3.1.2	Klinisk spørgsmål 2.....	7
4.	Resultater og klinisk sammenligningsgrundlag	8
4.1	Klinisk spørgsmål 1.....	8
4.1.1	Identificeret litteratur	8
4.2	Klinisk spørgsmål 2.....	8
4.2.1	Identificeret litteratur	8
4.2.2	Klinisk sammenligningsgrundlag.....	8
5.	Referencer.....	11
6.	Sammensætning af fagudvalg	12
7.	Versionslog.....	13



1. Begreber og forkortelser

DCCG:	Dansk Colorektal Cancer Gruppe
dMMR:	Defekter i <i>mismatch repair</i> -systemet
EGFR:	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
KRC:	Kolorektalkræft
mKRC:	Metastatisk kolorektalkræft
MeSH:	<i>Medical Subject Headings</i>
MSI-H:	<i>Microsatellite instability high</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin



2. Baggrund og introduktion

For baggrund og introduktion henviser vi til Medicinrådets protokol: [Protokol for Medicinrådets grundlag for klinisk ligestilling vedr. tillægsbehandling med EGFR-hæmmer ved behandling af metastaserende tyk- og endetarmskræft, version 1.0 \(medicinraadet.dk\)](#)

3. Metoder

Medicinrådet har opdateret litteratursøgningen fra RADS' baggrundsnotat fra 2016: [Baggrundsnotat for medicinsk 1. og 2. linjebehandling af patienter med metastaserende kolorektalkræft.](#)

Desuden har relevante lægemiddelvirksomheder fået tilbud om at bidrage med relevant litteratur. De to virksomheder indsendte ingen nye studier, som ikke allerede indgik i RADS' baggrundsnotat fra 2016.

Det kliniske sammenligningsgrundlag er udarbejdet på baggrund af oplysninger fra fagudvalget og lægemidlernes produktresuméer.

3.1 Kliniske spørgsmål

3.1.1 Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle på behandling med de EGFR-hæmmere, som gives i kombination med to-stof kemoterapi, til patienter med metastaserende kolorektalkræft, der skal have behandling i 1. linje?

3.1.2 Klinisk spørgsmål 2

Er der klinisk betydende forskelle på behandling med de EGFR-hæmmere, som gives i kombination med to-stof kemoterapi, til patienter med metastaserende kolorektalkræft, der skal have behandling i 2. linje efter pembrolizumab?



4. Resultater og klinisk sammenligningsgrundlag

4.1 Klinisk spørgsmål 1

4.1.1 Identificeret litteratur

Medicinrådet fandt ingen afgørende nye studier. Derfor er ligestillingen fra RADS' baggrundsnotat stadig gældende.

4.2 Klinisk spørgsmål 2

4.2.1 Identificeret litteratur

Medicinrådet har ikke fundet studier, der belyser det kliniske spørgsmål.

I protokollen gjorde fagudvalget opmærksom på, at indførslen af pembrolizumab i 1. linje til patienter med MSI-H/dMMR er ny, hvorfor fagudvalget ikke forventede, at der er et evidensgrundlag for behandling i 2. linje efter pembrolizumab. Indtil der er data på området, kan den tidligere standardbehandling med kemoterapi i 1. linje forskydes til 2. linje efter pembrolizumab. Resultatet fra klinisk spørgsmål 1 er derfor overført til klinisk spørgsmål 2.

4.2.2 Klinisk sammenligningsgrundlag

Dosis

Panitumumab

6 mg/kg administreret hver anden uge. Administreres som intravenøs administration via en infusionspumpe.

Cetuximab

Ifølge produktresuméet indgives cetuximab én gang ugentligt. Den initiale dosis er 400 mg cetuximab per m² legemsoverflade. Alle følgende ugentlige doser er på 250 mg cetuximab per m². Baseret på en række farmakokinetiske og kliniske studier er dansk klinisk praksis dog ofte, at cetuximab administreres i dobbelt dosis hver anden uge over 60 min. Initialdosis dog over 120 min, og umiddelbart efter gives kemoterapi. Derfor indgår der i det kliniske sammenligningsgrundlag og omkostningsanalysen både cetuximab ugentligt og cetuximab hver anden uge.



Forberedelse og præmedicinering

Panitumumab

Før infusion skal lægemidlet fortyndes med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske, opløsning til en endelig koncentration, der ikke overstiger 10 mg/ml. Fortyndingen sker ved aseptisk teknik.

Der er ikke behov for præmedicinering ved behandling med panitumumab.

Cetuximab

Før den første infusion af cetuximab skal patienterne præmedicineres med et antihistamin og et kortikosteroid mindst 1 time før administration. Denne præmedicinering anbefales før alle efterfølgende infusioner.

Administration

Cetuximab

Særligt den første dosis af cetuximab skal indgives under opsyn af en læge med erfaring i brug af antineoplastiske lægemidler, da der er størst risiko for infusionsrelaterede reaktioner første gang. Tæt observation er nødvendig under infusionen, og i mindst en time efter infusionen er afsluttet.

Cetuximab 5 mg/ml gives intravenøst med en infusionspumpe, almindeligt drop eller en sprøjtepumpe. Initialdosis bør gives langsomt, og infusionshastigheden må ikke overstige 5 mg/min. Den anbefalede infusionstid er 120 minutter. For de følgende ugentlige doser er den anbefalede infusionstid 60 minutter. Infusionshastigheden må ikke overstige 10 mg/min.

Panitumumab

Den anbefalede infusionstid er ca. 60 minutter. Hvis den første infusion tåles, kan de efterfølgende infusioner administreres over 30 til 60 minutter. Doser, der er højere end 1.000 mg, bør infunderes over ca. 90 minutter.

Infusionsslangen bør skylles med en natriumchloridinjektions/infusionsvæske før og efter administration for at undgå at blande med andre lægemidler eller injektions-/infusionsvæsker.

Sammenligningsgrundlag

Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af tabellen nedenfor. Medicinrådet antager, at omkostninger til bivirkninger er ens for de to lægemidler, hvorimod der er forskelle vedr. opstart, præmedicinering, administrationsfrekvens og håndtering af lægemidlerne som beskrevet. Grundet disse forskelle, bliver der udarbejdet en omkostningsanalyse og sammenligningen af de to lægemidler kan baseres på lægemiddelpriser og omkostninger.



Tablet 3.2 Klinisk sammenligningsgrundlag. Sammenligningsperiode er 6 måneder (26 uger).

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Mængde (mg)
Cetuximab	400 mg/m ² efterfulgt af en dosis hver uge på 250 mg/m ²	12.569 mg
Cetuximab	400 mg/m ² efterfulgt af en dosis hver anden uge på 500 mg/m ²	12.569 mg
Panitumumab	6 mg/kg én gang hver anden uge	5.897 mg

EGFR-hæmmernes doseres med udgangspunkt i patientens legemsvægt eller- overflade. Legemsoverfladen udregnes efter Du Bois' metode:

- Legemsoverflade (m²) = 0,007184 x Vægt (kg)^{0,425} x Højde (cm)^{0,725}

Danskere vejer i gennemsnit 75,6 kg og er i gennemsnit 173 cm høje (2). Den gennemsnitlige legemsoverflade er således 1,89 m².

Omkostningsanalyse

Der er forskelle i behandlingsforløbene, hvorfor der skal udarbejdes en omkostningsanalyse.

Opdatering af klinisk sammenligningsgrundlag

Medicinerådet har ikke aktuelle planer om opdatering af det kliniske sammenligningsgrundlag, men det vil blive opdateret, hvis der fremkommer afgørende nye oplysninger om ét eller begge lægemidler, der indgår.



5. Referencer

1. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, Seligmann J, De Baere T, Osterlund P, Yoshino T, Martinelli E, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[†], *Annals of Oncology* (2022), doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>.
2. Statens Insitut for Folkesundhed – Ugens tal uge 48, 2007



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedr. tyk-og endetarmskræft

Formand

Lone Nørgård Petersen
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for
Klinisk Onkologi

Medlemmer

René Krøjgaard Olesen
Overlæge

Region Nordjylland

Anders Kindberg Boysen
Overlæge

Region Midtjylland

Torben Frøstrup Hansen
Overlæge

Region Syddanmark

Udpegning i gang

Region Sjælland

Jacob Hagen Vasehus Schou
Overlæge

Region Hovedstaden

Philip Højrizi
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

David Peick Sonne
Afdelingslæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Line Schmidt Tarpgaard
Afdelingslæge

Dansk Colorectal Cancer Gruppe

Deltager ikke

Dansk Sygepleje Selskab

Anita Grant
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Jette Lyngholm
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal.
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



7. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	8. februar 2023	Godkendt af Medicinrådet

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk