

Helseøkonomisk analyse av bevacizumab+paclitaxel sammenlignet med paclitaxel alene som førstelinjehandling ved metastatisk brystkreft

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 5-2009

Helseøkonomisk analyse



 kunnskapssenteret

Bakgrunn: Kunnskapssenteret er av Helsedirektoratet ved Kreftprogrammet bedt om å vurdere kostnad per vunnet progresjonsfritt leveår ved bruk av bevacizumab kombinert med paclitaxel sammenlignet med paclitaxel alene gitt som 1.linjes behandling ved metastatisk brystkreft. Resultatet vil kunne ha betydning for en eventuell revisjon av retninglinjene for brystkreftbehandling i Norge. **Metode:** Vi utviklet en helseøkonomisk modell av Markov-typen der vi sammenlignet effektdata fra en klinisk studie, Miller et al. 2007, og norske kostnadsdata forbundet med behandlingalternativene. **Resultat:** Gjennomsnittlig progresjonsfri tid i grunnen som ble behandlet med bevacizumab+paclitaxel var 1,2 år mens den var på 0,73 år i sammenligningsgruppen. Dette resulterte i en bedring i effekt på 0,47 år. Med hensyn til livskvalitet var gevinsten på 0,2 QALYs. Vi beregnet merkostnadene forbundet med bevacizumab+paclitaxel fra et helsetjenesteerspektiv til henholdsvis ca. NOK 762 000, hvilket resulterte i en kostnad per vunnet progresjonsfritt leveår på NOK 1,6 millioner og per vunnet kvalitetsjusterte leveår på NOK 3,8 millioner. Ved å beregne

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Rapport: ISBN 978-82-8121-264-0 ISSN 1890-1298

nr 5–2009



kunnskapssenteret

(fortsettelsen fra forsiden) fra et samfunnsperspektiv, hvilket i denne sammenheng vil si å trekke fra skatt, arbeidsgiveravgift og merverdiavgift fikk vi en kostnad per progresjonsfritt leveår på ca. NOK 1,3 millioner kroner og NOK 3 millioner per kvalitetsjustert leveår.

Konklusjon: Kostaden per vunnet progresjonsfritt leveår forbundet med bevacizumab+paclitaxel er relativt høy, og kostnader per vunnet kvalitetsjustert leveår er høyere enn foreslåtte grenseverdier for dette i Norge.

| | |
|-----------------------|--|
| Tittel | Helseøkonomisk analyse av bevacizumab+paclitaxel sammenlignet med paclitaxel alene som førstelinjebehandling ved metastatisk brystkreft |
| English title: | Health economic analysis of bevacizumab+paclitaxel versus paclitaxel alone as first-line treatment for metastatic breast cancer |
| Institusjon | Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten |
| Ansvarlig | Mange Nylenna, <i>fung.direktør</i> |
| Forfattere | Movik, Espen, <i>rådgiver (prosjektleder)</i> Hamidi, Vida <i>seniorrådgiver</i> Norderhaug, Inger Natvig <i>forskningsleder</i> Klemp Gjertsen, Marianne, <i>forskningsleder</i> |
| ISBN | 978-82-8121-264-0 |
| ISSN | 1890-1298 |
| Rapport | Nr 5 – 2009 |
| Prosjektnr | 924 |
| Rapporttype | Helseøkonomisk analyse |
| Antall sider | 49 (56 med vedlegg) |
| Oppdragsgiver | Helsedirektoratet |
| Nøkkelord | Bevacizumab, Avastin, brystkreft, helseøkonomi |
| Sitering | Movik E, Hamidi V, Norderhaug IN, Klemp Gjertsen, M Helseøkonomisk analyse av bevacizumab+paclitaxel ved metastatisk Brystkreft, Rapport Nr 5-2009. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. |

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Kunnskapssenteret vil takke Postdoktor Bjarne Robberstad, Professor Ivar Sønbo Kristiansen, Professor Erik Wist, Fagdirektør Jan Norum, og overlege Bjørn Naume for å ha bidratt med sin ekspertise i dette prosjektet. Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, april 2009

1-side oppsummering

Bakgrunn

Kunnskapssenteret er av Helsedirektoratet ved Kreftprogrammet bedt om å vurdere kostnad per vunnet progresjonsfritt leveår ved bruk av bevacizumab kombinert med paclitaxel sammenlignet med paclitaxel alene gitt som 1.linjes behandling ved metastatisk brystkreft. Resultatet vil kunne ha betydning for en eventuell revisjon av retningslinjene for brystkreftbehandling i Norge.

Metode

Vi utviklet en helseøkonomisk modell av Markov-typen der vi sammenlignet effektdata fra en klinisk studie, Miller *et al.* 2007, og norske kostnadsdata forbundet med behandlingsoalternativene.

Resultater

Gjennomsnittlig progresjonsfri tid i gruppen som ble behandlet med bevacizumab+paclitaxel var 1,2 år mens den var på 0,73 år i sammenligningsgruppen. Dette resulterte i en bedring i effekt på 0,47 år. Med hensyn til livskvalitet var gevinsten på 0,2 QALYs. Vi beregnet merkostnadene forbundet med bevacizumab+paclitaxel fra et helsetjenesteerspektiv til henholdsvis ca. NOK 762 000, hvilket resulterte i en kostnad per vunnet progresjonsfritt leveår på NOK 1,6 millioner og per vunnet kvalitetsjusterte leveår på NOK 3,8 millioner. Ved å beregne fra et samfunnsperspektiv, hvilket i denne sammenheng vil si å trekke fra skatt, arbeidsgiveravgift og merverdiavgift fikk vi en kostnad per progresjonsfritt leveår på ca. NOK 1,3 millioner kroner og NOK 3 millioner per kvalitetsjustert leveår.

Konklusjon

Kostnaden per vunnet progresjonsfritt leveår forbundet med bevacizumab+paclitaxel er relativt høy, og kostnader per vunnet kvalitetsjustert leveår er høyere enn foreslåtte grenseverdier for dette i Norge.

Sammendrag

BAKGRUNN

Kunnskapssenteret er av Helsedirektoratet ved Kreftprogrammet bedt om å vurdere kostnad per vunnet progresjonsfritt leveår ved bruk av bevacizumab kombinert med paclitaxel vs paclitaxel alene gitt som 1.linjes behandling ved metastatisk brystkreft. Resultatet vil kunne ha betydning for en eventuell revisjon av retningslinjene for brystkreftbehandling i Norge.

Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos kvinner. I 2007 ble det registrert 2761 nye tilfeller av brystkreft i Norge Dette utgjorde 23 % av alle krefttilfeller hos kvinner. Dødelig utgang ved brystkreft er knyttet til forutgående utvikling av metastaser (stadium IV). Metastatisk brystkreft kan ikke kureres med dagens tilgjengelige behandling. I 2006 døde 679 kvinner som følge av brystkreft i Norge. Litt over 50 % av brystkrefttilfellene forekommer hos kvinner mellom 45 og 64 år, mens kun 10 % forekommer hos kvinner under 45 år. Brystkreft er den viktigste årsak til tapte leveår hos kvinner i aldersgruppen opp til 65 år. Fem års relativ overlevelse for pasienter med fjernmetastaser på diagnostidspunktet var 16.9 % ved utgangen av 2005.

De nasjonale retningslinjene for brystkreft viser til flere alternativer for behandling av pasienter med metastatisk brystkreft. Hvordan behandlingsforløpet for den enkelte pasient vil bli, avhenger både av effekt av den enkelte behandling, toksisitet og pasientens allmenntilstand.

Ved behov for cytostatisk behandling starter man med et anthracyclinholdig regime (som regler gitt som kombinasjonsregimene FAC eller FEC) så sant det er gått mer enn 2 år etter anthracyclinholdig adjuvant behandling. Hvis anthracyclinholdig regime er uaktuelt, velger man et taxanregime (docetaxel eller paclitaxel). Ved HER2-positiv brystkreft kombineres taxanbehandling med trastuzumab. Det finnes også andre aktuelle behandlinger som kan tilbys.

Angiogenese (dannelse av nye blodårer) er en forutsetning for spredningsprosessen ved mange kreftsykdommer. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) er et sent-

ralt signalstoff i kroppen for dannelsen av nye blodårer. Bevacizumab (Avastin) er et humanisert antistoff som binder til og nøytraliserer VEGF. Ved å binde seg til VEGF blokkerer bevacizumab virkningen av VEGF og påvirker dermed blodforsyningen til nye kreftceller.

METODE

Formålet med vår helseøkonomiske analyse var å beregne kostnad per vunne progresjonsfrie leveår som følge av at kvinner med metastatisk brystkreft blir behandlet med en kombinasjon av bevacizumab og paclitaxel, snarere enn paclitaxel alene. Vi har utviklet en såkalt Markov-modell basert på data om progresjonsfri- og total overlevelse fra den kliniske studien Miller *et al.* fra 2007 og norske kostnadsdata. Miller *et al.* oppgir ikke hvilket behandlingsregime som er aktuelt etter at pasientene progredierer på paclitaxel med eller uten bevacizumab. Vi har i modellen derfor lagt kostnadene for aktuell 2./3. linjebehandling av metastatisk brystkreft i Norge til grunn. Livskvalitetsdata ble hentet fra en canadisk studie av brystkreftpasienter fra 1999, etter inspirasjon fra en sveitsisk helseøkonomisk analyse publisert i 2009, Deses *et al.*

Vi inkluderte kostnader knyttet til innkjøp av legemidler, tilberedning på apotek og sykepleiertid i forbindelse med infusjon. Merkostnader knyttet til behandling av bivirkninger ble ansett å ha marginal betydning. Vår primære analyse ble i utgangspunktet utført fra helsetjenestens perspektiv, men vi har også valgt å vise resultater fra et samfunnsperspektiv der kostnadene er fratrukket merverdiavgift og andre overføringer til Staten. Kostnader forbundet med produktivitetstap ble ikke tatt med.

RESULTATER

Gjennomsnittlig progresjonsfri tid i grunnen som ble behandlet med bevacizumab+paclitaxel var 1,2 år mens den var på 0,73 år i komparatorgruppen. Dette resulterte i en mereffekt på 0,47 år. Med hensyn til livskvalitet var mereffekten på 0,2 QALYs. Vi beregnet merkostnadene forbundet med bevacizumab+paclitaxel fra et helsetjenesteperspektiv til henholdsvis ca. NOK 762 000 og NOK 601 000, hvilket resulterte i en kostnad per vunnet progresjonsfritt leveår på NOK 1,6 millioner og per vunnet kvalitetsjusterte leveår på NOK 3,8 millioner. Ved å beregne fra et samfunnsperspektiv, det vil si trekke fra skatt, arbeidsgiveravgift og merverdiavgift fikk vi en kostnad per progresjonsfritt leveår på ca. NOK 1,3 millioner kroner og NOK 3 millioner per kvalitetsjustert leveår. Vi regnet også ut effekten av en delfinansieringssordning foreslått av firmaet som markedsfører bevacizumab i Norge, og kom da fram til en kostnad per vunnet progresjonsfritt leveår på ca. NOK 1,1 million fra et helsetjenesteperspektiv og NOK 850 000 fra et samfunnsperspektiv.

DISKUSJON

Et søk etter økonomiske evalueringer av bevacizumab for indikasjonen brystkreft, hvis resultater vi kunne sammenligne våre med, produserte ett treff. Vi identifiserte imidlertid en studie fra Sveits der man har sammenlignet endringer i kostnader med endringer i progresjonsfri tid og livskvalitet. Effekteresultatene i denne studien viste seg å være sammenlignbare med våre modellresultater, men kostnadene var vesentlig lavere. Selv om begrepet progresjonsfritt leveår intuitivt tilsier at leveåret er av en viss kvalitet, er det ikke det samme som et kvalitetsjustert leveår (QALY). Førstnevnte innebærer vekting på grunnlag av tid, mens sistnevnte er et resultat av vekting ut fra livskvalitet. Det er ikke gitt hvordan man skal tolke "prisen" på et ekstra progresjonsfritt leveår. Dersom man velger å bruke en terskel tilsvarende kvalitetsjusterte leveår, for eksempel NOK 500 000 for tverrsektorielle tiltak som det redegjøres for i en rapport fra Helsedirektoratet, vil bevacizumab+paclitaxel ikke være kostnadseffektivt i forhold til paclitaxel alene som førstelinjebehandling av metastatisk brystkreft.

Vår analyse er begrenset i den forstand at den er basert på kun en klinisk studie, og da primært på progresjons- og overlevelseskurvene. Modellen representerer ikke nødvendigvis norsk klinisk praksis i valg av komparator og oppfølging av den enkelte pasient. Vi har ikke hatt tilgang til norske data om progresjonsfri tid knyttet til førstelinjebehandling for den aktuelle pasientgruppen. Til sist er de inkluderte kostnadene begrenset til de som er relatert til innkjøp og forberedelser av legemidler, samt sykepleiertid forbundet med infusjon.

KONKLUSJON

Basert på vår helseøkonomiske modell som i sin tur utelukkende er basert på effektdata fra den kliniske studien Miller *et al.* er kostnaden per vunnet progresjonsfritt leveår svært høy, også når vi tar hensyn til delfinansieringsordningen forelått av Roche. Kostnaden per vunnet kvalitetsjustert leveår er vesentlig høyere enn grenseverdier som har vært foreslått for dette i Norge.

Key messages

Health economic analysis of bevacizumab+paclitaxel versus paclitaxel alone as first-line treatment for metastatic breast cancer

Background

The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services has been commissioned by Norwegian Directorate of Health's Cancer Programme to make an assessment of the cost per progression-free year gained associated with the use of bevacizumab in combination with paclitaxel versus paclitaxel alone, as first line treatment for metastatic breast cancer. The result is likely to have bearings on a possible revision of the treatment guidelines for breast cancer in Norway.

Methods

We developed a health economic model of the Markov type in which we compared data from a clinical study, Miller *et al.* 2007, with Norwegian cost data associated with the treatment alternatives.

Results

Mean progression-free time in the group treated with bevacizumab+paclitaxel was 1.2 years whereas it was 0.73 years in the comparator group. This resulted in an incremental effect of 0.47 progression-free years. With regard to quality of life, the incremental effect was 0.2 QALYs. We estimated the incremental costs associated with use of bevacizumab+paclitaxel from a health service perspective to be NOK 765 000, which translates into a cost per progression-free life year gained of NOK 1.6 million and a cost per QALY gained of NOK 3.8 million. The estimate from the societal perspective, where tax, value-added tax and social security payments were deducted, was approx. NOK 1.3 million per progression-free life-year and NOK 3 million per QALY gained.

Conclusion

The cost per progression-free year gained is relatively high, and the cost per QALY gained is higher than cost-effective thresholds which have been proposed in Norway.

Executive summary

Health economic analysis of bevacizumab+paclitaxel versus paclitaxel alone as first-line treatment for metastatic breast cancer

BACKGROUND

The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services has been commissioned by the Norwegian Directorate of Health's Cancer Programme to make an assessment of the cost per progression-free year gained associated with the use of bevacizumab in combination with paclitaxel versus paclitaxel alone, as first line treatment for metastatic breast cancer. The result is likely to have bearings on a possible revision of the treatment guidelines for breast cancer in Norway.

Breast cancer is the most common form of cancer among women. In 2007, 2761 new cases were registered in Norway. Death from breast cancer is linked to the development of metastases (stage IV). Metastatic breast cancer cannot be cured with the treatments currently available. In 2006, 679 women died due to breast cancer. Slightly more than 50% of the breast cancer cases occur in women between the ages of 45 and 64, while only 10% occur in women below the age of 45. Breast cancer is the leading cause for life years lost among women up to the age of 65. Five-year relative survival for patients with distant metastases at the time of diagnosis was 16.9% at the end of 2005.

The Norwegian national breast cancer guidelines refer to several alternative treatments for patients with metastatic breast cancer. The type and sequence of treatments for an individual patient is determined by treatment effect, toxicity and general state of health.

When cytostatic treatment is required, one starts with regimen containing anthracycline (most often administered in the combination treatments FAC or FEC) provided that more than 2 years have passed since anthracycline was given as adjuvant treatment. If such a regimen is not feasible, one selects a regimen containing taxanes (docetaxel or paclitaxel). In cases of HER2- positive breast cancer, treatment with taxanes is combined with trastuzumab. Other treatments may also be offered.

Angiogenesis (the formation of new blood vessels) is a prerequisite for the spreading process occurring in many types of cancer disease. The Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) acts as a key signal compound in the body in the formation of new blood vessels. Bevacizumab (Avastin) is a humanised antibody which binds to and neutralises VEGF, thereby influencing the supply of blood to new cancer cells.

METHODS

The objective of our health economic evaluation was to calculate the cost per progression-free life year gained associated with giving metastatic breast cancer patients bevacizumab+paclitaxel as first-line treatment rather than paclitaxel alone. We developed a so-called Markov model based on progression-free and overall survival data from the clinical trial Miller *et al.* from 2007 as well as Norwegian cost data. Miller *et al.* do not state the treatment regimens which were employed subsequent to progression on either first-line treatments. We have therefore used costs linked to the relevant 2nd and 3rd line treatments for metastatic breast cancer in Norway. Quality of life data were, inspired by a recent Swiss study similar to our own, taken from a Canadian study on metastatic breast cancer patients from 1999.

We included costs associated with the purchase of drugs, drug preparation in the hospital pharmacy and nurse time related to with infusions. Costs associated with the treatment of adverse events were considered to be negligible. Our primary analysis was carried out from the perspective of the health services, but we have also chosen to present results from a societal perspective where value-added tax and other transfer payments to the government have been deducted from the costs. Costs linked to productivity loss were not included.

RESULTS

Mean progression-free time in the group treated with bevacizumab+paclitaxel was 1.2 years whereas it was 0.73 years in the comparator group. This resulted in an incremental effect of 0.47 progression-free years. With regard to quality of life, the incremental effect was 0.2 QALYs. We estimated the incremental costs associated with use of bevacizumab+paclitaxel from a health service perspective to be NOK 762 000, which translates into a cost per progression-free life year gained of NOK 1.6 million and a cost per QALY gained of NOK 3.8 million. The estimate from the societal perspective, where tax, value-added tax and social security payments were deducted, was approx. NOK 1.3 million per progression-free life-year and NOK 3 million per QALY gained. We also calculated the effect of a co-financing scheme advanced by Roche, the company marketing bevacizumab in Norway, which resulted in a cost per progression-free life year gained of approx. NOK 1,1 million from a health services perspective and NOK 850 000 from a societal perspective.

DISCUSSION

A search for economic evaluations of bevacizumab for breast cancer with results that could be compared to our own resulted did not produce any results. We did however; identify a couple of other studies in which incremental costs have been assessed against changes in progression-free time. Even though the term progression-free life year intuitively suggests a year of life of a certain quality, it is not the same as a quality-adjusted life year (QALY). The former implies a weighting based on time, whereas the latter is a result of weighting based on quality. There is no clear-cut answer to the question of how to interpret the price of an extra progression-free year. If one were to apply a threshold, as is often done for QALYs, e.g. NOK 500 000 for sector over-arching programmes as discussed in a report from the Directorate of Health, bevacizumab+paclitaxel would not come across as cost-effective in comparison with paclitaxel alone as first-line treatment for metastatic breast cancer.

The limitations of our analysis comprise the fact that it is based on only one clinical trial, and then mainly on its survival curves. The model does not necessarily reflect Norwegian clinical practice in terms of the choice of comparator and the follow-up of individual patients. We were unable to access Norwegian data on progression-free time associated with first-line treatment for the patient group. Finally, the costs included are limited to those associated with the purchase and preparation of medicines, and nurse time related to infusion.

CONCLUSION

On the basis of our health economic model, which in turn is entirely based on effectiveness data from the clinical trial Miller *et al.* the cost per progression-free life year gained is very high, even when the co-financing scheme proposed by Roche has been accounted for. The cost per QALY is significantly higher than cost-effectiveness thresholds which have been proposed in Norway.

The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services summarizes and disseminates evidence concerning the effect of treatments, methods, and interventions in health services, in addition to monitoring health service quality. Our goal is to support good decision making in order to provide patients in Norway with the best possible care. The Centre is organized under The Directorate for Health and Social Affairs, but is scientifically and professionally independent. The Centre has no authority to develop health policy or responsibility to implement policies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services
PB 7004 St. Olavs plass
N-0130 Oslo, Norway
Telephone: +47 23 25 50 00
E-mail: post@kunnskapssenteret.no
Full report (pdf): www.kunnskapssenteret.no

Innhold

| | |
|--|-----------|
| FORORD | 11 |
| INNLEDNING | 15 |
| Bakgrunn | 15 |
| Dokumentasjon | 17 |
| Om grunnlaget for analysen | 19 |
| METODE | 21 |
| Generelt om helseøkonomiske evalueringer | 21 |
| Oppbygging av vår helseøkonomiske modell | 23 |
| Kostnader | 26 |
| RESULTAT | 33 |
| Effekter | 33 |
| Sammenstilling av kostnader og effekter | 33 |
| Sensitivitetsanalyse | 34 |
| DISKUSJON | 41 |
| KONKLUSJON | 44 |
| REFERANSER | 45 |
| VEDLEGG | 49 |
| Vedlegg 1 Pågående studier | 49 |
| Vedlegg 2 1-månedss overgangssannsynligheter | 51 |
| <i>Formel for hazard-rate og tidsbestemt sannsynlighet</i> | 52 |
| Vedlegg 3 Legemiddelkostnader | 53 |
| Legemiddelkostnader for bevacizumab og paclitaxel | 53 |

Forord

Kunnskapssenteret er av Helsedirektoratet ved Kreftprogrammet bedt om å vurdere kostnad per vunnet progresjonsfritt leveår ved bruk av bevacizumab kombinert med paclitaxel vs paclitaxel alene gitt som 1.linjes behandling ved metastatisk brystkreft. Resultatet vil kunne ha betydning for en eventuell revisjon av retningslinjene for brystkreftbehandling i Norge.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Prosjektkoordinator: Espen Movik, rådgiver, Kunnskapssenteret
- Vida Hamidi, seniorrådgiver, Kunnskapssenteret
- Inger Natvig Norderhaug, forskningsleder, Kunnskapssenteret
- Marianne Klemp Gjertsen, forskningsleder, Kunnskapssenteret

Interne fagfeller har vært:

- Kristian Samdal, helseøkonom
- Lene Kristine Juvet, forsker

Eksterne fagfeller har vært:

- Bjarne Robberstad, postdoktor, Senter for internasjonal helse, Universitetet i Bergen
- Ivar Sønbo Kristiansen, professor, Institutt for helseledelse og helseøkonomi, Universitetet i Oslo

Denne rapporten har til hensikt å hjelpe beslutningstakere i helsetjenesten til å fatte velinformerte beslutninger som kan forbedre kvaliteten i helsetjenestene. I møte med den enkelte pasient må forskningsbasert dokumentasjon ses i sammenheng med andre relevante forhold, pasientenes behov og egne kliniske erfaringer.

Gro Jamtvedt
Avdelingsdirektør

Espen Movik
prosjektleder

Ordliste/Forkortelser

Adjuvant

Behandling som gis i tillegg til hovedbehandlingen for å påvirke eventuelt gjenværende kreftceller

Antistoff

Stoffer som dannes i organismen ved tilførsel av antigen, dvs. kroppsfremmede stoffer, og virker hemmende eller ødeleggende på disse

Cytostatika

Stoffer som stanser eller ødelegger vekst av celler. Benyttes i behandling av ondartede svulster

Diskontere

Å justere for tidsforskjeller (diskontering). Ulike kostnads- og nytteelementene oppstår på forskjellige tidspunkt. Dette medfører at disse ikke kan sammenliknes uten videre. Den vanligste metoden for å kunne sammenligne kostnads- og nytteelementene som oppstår på ulike tidspunkt, er å regne disse om i nåverdi (diskontere).

FEC

Kombinasjon av behandling som gis som adjuvant kjemoterapi bestående av Fluorouracil + Epirubicin + Cyclofosfamid

Hazard ratio

Hazard måler risiko i et øyeblikk (moment), og kan derfor endre seg kontinuerlig (for eksempel vil hazard for død endre seg i det man krysser en trafikkert vei). En hazard ratio beskriver hvor mange ganger mer eller mindre en deltakers sannsynlighet er for å bli utsatt for en hendelse ved ett gitt tidspunkt hvis de mottar behandling sammenlignet med kontrollgruppen.

HER2

En reseptor i epidermal vekstfaktor – reseptor – familien. Human epidermal vekstfaktor 2.

Helsetjenesteperspektiv

I en helseøkonomisk analyse vil man da, kun inkludere kostnader og ressurser som påløper i helsetjenesten. For eksempel vil ikke produksjonskostnader bli tatt med.

ICER/IKER (Incremental cost effectiveness ratio/inkrementell kostnadseffektivitetsratio)

Forholdet mellom merkostnaden og mereffekten i en helseøkonomisk analyse, der en sammenlikner to alternative behandlinger eller tiltak. Mereffekten er forskjellen i effekt mellom de to tiltakene. Merkostnaden er forskjellen i kostnader mellom tiltakene.

Kjemoterapi

Medikamentell kreftbehandling.

Kostnadseffektiv

En behandling ansees som kostnadseffektiv, når behandlingens merkostnad står i et rimelig forhold til mereffekten.

Metastase

Fjernspredning: forplantning av svulst el. betennelse gjennom blod el. lymfekar til organer el. vev, og utvikling av svulst el.

OS – Engelsk: Overall survival

Total overlevelse eller den observerte overlevelse. Alle dødsfall uansett årsak i tidsrommet fra diagnose/behandling til død.

PFS Engelsk: Progression-free survival,

Progresjonsfri overlevelse. Tid målt fra diagnosetidspunkt (eller tidspunkt for første behandling) til sykdommen forverrer seg.

Progresjon

Enhver sikker nytilkommet tumor/metastase eller økning av diameter i indikatorlesjonene, sammenholdt med laveste målte sum, regnes som signifikant progresjon. Hvis det foreligger biokjemiske tumormarkører ved den aktuelle tumorform, vil en definert økning (f.eks. en dobling av verdien) i seg selv kunne regnes som signifikant progresjon.

En økning av størrelsen til tumor eller kreftspredning i kroppen.

QALY Eng: Quality-adjusted life year

Kvalitetsjustert leveår. Er et mål for de samlede helseeffekter – både forlenget levetid og forbedret livskvalitet. Den helserelevante livskvaliteten verdsettes på en skala fra 0 (død) til 1 (*best tenkelige tilstand').

Et ekstra leveår i best tenkelige helsetilstand tilsvarer således én QALY. Det er et generisk mål som muliggjør sammenligninger av ulike typer helseforbedringer på tvers av diagnoser.

Samfunnsperspektiv

Helseøkonomisk analyse som tar hensyn til kostnader og effekter som påløper også utenfor helsetjenesten, og som også ser bort fra overføringer til staten.

Stadium

Kreft inndeles i stadier, I – IV, etter sykdommens utbredelse og alvorlighetsgrad. Stadium I svulster er lokaliserte, mens stadium II – IV svulster refererer til økende grad av spredning i kroppen. Svulststadium er en viktig prognostisk faktor.

Innledning

BAKGRUNN

Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos kvinner. I 2007 ble det registrert 2 761 nye tilfeller av brystkreft i Norge (1) Dette utgjorde 23 % av alle krefttilfeller hos kvinner. Dødelig utgang ved brystkreft er knyttet til forutgående utvikling av metastaser (stadium IV). Metastatisk brystkreft kan ikke kureres med dagens tilgjengelige behandling. I 2006 døde 679 kvinner som følge av brystkreft i Norge (1) . Litt over 50 % av brystkrefttilfellene forekommer hos kvinner mellom 45 og 64 år, mens kun 10 % forekommer hos kvinner under 45 år.

Brystkreft er den viktigste årsak til tapte leveår hos voksne kvinner i aldersgruppen opp til 65 år (2). Fem års overlevelse for pasienter med fjerne metastaser på diagnose-tidspunktet var 16.9 % ved utgangen av 2005 (3).

Fjernspredning av brystkreft

Fjernspredning (metastaser) defineres som spredning utover det lokale og regionale området, det vil si til knokler, innvoller eller bløtdelsvev. Pasienter med fjernspredning betraktes som uhelbredelige. Median overlevelse regnes til ca. to til tre år fra tidspunkt for tilbakefall, men dette vil avhenge av hvor spredningen kommer (4). Det eksisterer ikke noen randomiserte kliniske studier som sammenligner kjemoterapi med kun observasjon hos kvinner med metastatisk brystkreft, men det er likevel allment akseptert at kvinner med metastatisk brystkreft skal motta systemisk behandling under sykdomsforløpet. Systemisk behandling kan være endokrin behandling, cytostatika behandling eller immunbehandling. Hvis tumor er hormonreseptor positiv og man kan avvente en endokrin respons, vil man velge endokrin behandling. Hvis sykdommen utvikler seg raskt eller sykdommen ansees ufølsom for hormonbehandling, vil man velge cytostatika eventuelt i kombinasjon med immunbehandling (for eksempel Herceptin (trastuzumab) ved HER2 positiv sykdom). Kirurgi ved avansert/metastatisk brystkreft vil vanligvis være begrenset (3).

Palliativ kjemoterapi ved metastatisk brystkreft

Behandling av avansert/metastatisk brystkreftsykdom har som mål å utsette progresjon av sykdommen, lindre symptomer, forlenge levetiden samt å opprettholde en tilfredsstillende livskvalitet. De fleste pasienter med metastaser vil være aktuelle for behandling med palliativ kjemoterapi. Et unntak er pasienter med meget dårlig allmenntilstand. Når det gjelder alder, har man tidligere ofte satt en aldersgrense ved 75 år for start av palliativ kjemoterapi. I dag tar man mer hensyn til den biologiske alder for den enkelte pasient.

Gjeldende anbefalinger

De nasjonale retningslinjene for brystkreft viser til flere alternativer for behandling av pasienter med metastatisk brystkreft (3). Hvordan behandlingsforløpet for den enkelte pasient vil bli, avhenger både av effekt av den enkelte behandling, toksisitet og pasientens allmenntilstand.

Førstelinjehandling

Ved behov for cytostatisk behandling starter man med et anthracyclinholdig regime (som regler gitt som kombinasjonsregimene FAC eller FEC) så sant det er gått mer enn 2 år etter anthracyclinholdig adjuvant behandling. Hvis anthracyclinholdig regime er uaktuelt, velger man et taxanregime (docetaxel eller paclitaxel). Ved HER2-positiv brystkreft kombineres taxanbehandling med trastuzumab. Det finnes også andre aktuelle behandlinger som kan tilbys.

Andrelinjehandling

Ved svikt på førstelinjehandling med et antracyklinholding regime anbefales bruk av taxaner. Dersom taxaner ble benyttet som førstelinjehandling, velger man kapecitabin (Xeloda) eller vinorelbin (Navelbine). Hvis tumor er HER2 positiv, bør man kombinere behandling med trastuzumab (Herceptin).

Tredjelinjehandling

Ved progress av kreftsykdommen kan man, avhengig av regimet som ble benyttet i andrelinje velge et av legemidlene kapecitabin, vinorelbin eller gemcitabin (Gemzar).

Tiltak

Angiogenese (dannelse av nye blodårer) er en forutsetning for spredningsprosessen ved mange kreftsykdommer. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) er et sentralt signalstoff i kroppen for dannelsen av nye blodårer. Bevacizumab (Avastin) er et humanisert antistoff som binder til og nøytraliserer VEGF. Ved å binde seg til VEGF blokkerer bevacizumab virkningen av VEGF og påvirker dermed blodforsyningen til nye kreftceller.

DOKUMENTASJON

Én studie (E2100) som har evaluert bevacizumab i førstelinjebehandling av pasienter med metastatisk brystkreft er foreløpig publisert, blant annet som en rapport fra Food & Drugs Administration (5) og Miller *et al.* (6)¹. E2100 var en åpen RCT finansiert av National Cancer Institute og Genentech, og gjennomført av Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Studien inkluderte 722 pasienter med metastatisk brystkreft (verifisert med histologi eller cytologi). De fleste pasientene (90 %) var HER2 negative. Pasienter med HER2 positiv brystkreft måtte være behandlet med trastuzumab. Pasienter som tidligere var behandlet med et taxan måtte ha vært sykdomsfrie i minst 12 måneder.

I studien ble 368 pasienter randomisert til behandling med bevacizumab og paclitaxel, og 354 til paclitaxel alene (kontrollgruppen). Paclitaxelbehandling ble gitt ukentlig og bevacizumab hver 15. dag inntil sykdomsprogresjon eller komplikasjoner ved behandlingen. Av de randomiserte til behandling med bevacizumab+paclitaxel og paclitaxel alene ble henholdsvis 21 og 28 uegnet på grunn av baseline scans tidligere enn 4 uker før start, hadde hormonbehandling senere enn 3 uker før start, hadde problemer med sentralnervesystemet eller var HER2-positiv uten tidligere behandling med trastuzumab. Dermed inngikk 347 pasienter i bevacizumab gruppen og 327 i kontrollgruppen. Resultater for progresjonsfri- og total overlevelse slik de er rapportert i Miller *et al.* (6) er brukt som inngangsdata i vår helseøkonomiske analyse. Studiens kvalitet ble i et metodevarsel utgitt av Kunnskapssenteret i 2008 (7) betegnet som moderat.

Progresjonsfri overlevelse

Behandling med bevacizumab gitt som tillegg til paclitaxel ga forlenget tid til sykdomsprogresjon. Median progresjonsfri overlevelse var 11,8 måneder i bevacizumab gruppen og 5,9 måneder i kontrollgruppen), hazard ratio for progresjon 0,60 (P<0.001).

Total overlevelse

Median overlevelse var 26,7 måneder (2,2 leveår) i bevacizumab gruppen og 25,2 måneder (2,1 leveår) i kontrollgruppen, hazard ratio for død 0,88; (P = 0,16). Studien var ikke designet til å gi tilstrekkelig styrke for å påvise forskjell i total overlevelse.

¹ Det er noe avvik mellom analysene som blir presentert i disse to studiene og Kunnskapssenteret har tidligere formidlet resultatene presentert av FDA i et metodevarsel. Vi velger imidlertid denne gang å bruke data fra Miller *et al.* for lettere å kunne sammenligne med andre helseøkonomiske analyser.

Sikkerhet²

Det var rapportert få alvorlige bivirkninger/komplikasjoner ved bruk av bevacizumab i denne studien. Forekomsten av gastrointestinale, hematologiske og muskelskjelett bivirkninger var begrenset og sammenlignbar i bevacizumab og kontrollgruppen (8).

Behandling med bevacizumab ga økt risiko for grad 3 hypertensjon (14,5 % vs 0, p<0,001). I tillegg hadde pasienter behandlet med bevacizumab oftere grad 3 eller 4 nevropati (23,6 % vs 17,6 %, p=0,03), infeksjoner (9,3 % vs 2,9 %, p<0,001) og utmattelse (8,5 % vs 4,9 %, p=0,04).

Gastrointestinal perforasjon er en forventet, men sjelden komplikasjon ved avastin-behandling. Det var rapportert 2 tilfeller (0,6 %) av GI-perforasjon hos pasienter behandlet med bevacizumab, begge med fatal utgang (8).

Pågående forskning

I databasen clinicaltrials.gov ble det identifisert 10 pågående fase III-studier med pasienter med avansert eller metastatisk brystkreft (se oversikt i vedlegget). Disse studiene vil evaluere bevacizumab i kombinasjon med ulike kjemoterapiregimer og forventes avsluttet i perioden 2009-2012. Progresjonsfri overlevelse er primærendepunkt i åtte av ti av disse studiene, mens kun en av dem har total overlevelse som primærendepunkt.

Foreløpige resultater fra den såkalte AVADO-studien ble presentert i 2008 på American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting (studien er ennå ikke publisert) (9).

AVADO er en randomisert kontrollert studie med tre armer: Bevacizumab 15 mg/kg, 7,5 mg/kg og placebo gitt som tillegg til kjemoterapi (docetaxel). Studien inkluderte 736 pasienter. AVADO studien rapporterte median progresjonsfri overlevelse på 8,8 mnd, 8,7 måneder og 8 måneder for henholdsvis 15 mg bevacizumab, 7,5 mg bevacizumab og placebo. Hazard ratio for bevacizumab vs placebo var for 15 mg 0,72 (95 % KI 0,57-0,90) og for 7,5 mg 0,79 (95 % KI 0,63-0,98). I AVADO studien var andelen med gastrointestinal perforasjon 0,4 % i både høy og lavdose bevacizumab mot 0,9 % i placebogruppen.

Sammenstilling av resultatene fra AVADO studien og Miller *et al.* (6) viser en hazard ratio for progresjonsfri overlevelse på 0,62 (95 % KI 0,38-1,00) for 7,5 og 10 mg bevacizumab versus kontrollgruppe. Tilsvarende for 15 mg og 10 mg bevacizumab versus kontrollgruppe var hazard ratio 0,59 (95 % KI 0,39-0,87). Analysene viste at det er betydelig heterogenitet i disse studiene, noe som tilsier at man bør tolke resultatene med varsomhet.

² Sikkerhetsresultater er hentet fra FDA-rapporten siden denne gir fler detaljerte opplysninger enn Miller *et al.*

OM GRUNNLAGET FOR ANALYSEN

Aktuell pasientpopulasjon

Antall pasienter som diagnostiseres med brystkreft i Norge har de senere år vært rundt 2 700 (10). Vi antar at rundt 30 %³ vil utvikle spredning i sykdomsforløpet (ca. 810 pasienter). Om lag 40 % av disse vil på grunn av sykdommens utbredelse eller andre ledsagende sykdommer ikke være aktuelle for behandling med bevacizumab (anslag fra professor Erik Wist og overlege dr. med Bjørn Naume). Av disse 486 pasientene vil 30 % overuttrykke HER2-genet (11;12) og derfor ikke være egnete kandidater for førstelinjebehandling med bevacizumab. Basert på dette anslaget antar vi at rundt 300-350 nye pasienter vil være kandidater for førstelinjebehandling med bevacizumab i løpet av ett år.

Om utfallsmålene

Vår analyse er utført ved hjelp av en helseøkonomisk modell, som i sin tur bygger på effektdata fra Miller *et al.* (6) og norske kostnadsdata. Så langt vi kjenner til finnes det ikke norske data om progresjonsfri overlevelse ved metastatisk brystkreft som vi kunne ha inkorporert i modellen. Komparatoren i vår analyse er dessuten paclitaxel monoterapi, hvis effekt ikke nødvendigvis representerer resultatene som følger av den medikamentelle behandling som gis ved mBC i Norge i dag.

Miller *et al.* (6) oppgir ikke hvilket behandlingsregime som er aktuelt etter at pasientene progredierer på paclitaxel med eller uten bevacizumab. Vi har i modellen derfor lagt kostnadene for aktuell 2./3. linjebehandling av mBC i Norge til grunn (dette får ingen konsekvenser for PFS eller OS, da disse allerede er fastsatt for studiens totale varighet).

På et møte i Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i mai 2008 (13) ble progresjonsfri overlevelse diskutert som et av fire viktige endepunkt i kliniske studier på kreftområdet. De andre var total overlevelse, symptomlindring og livskvalitet. Rådet slå fast at progresjonsfri overlevelse er et mål på "...hvorvidt sykdommen holdes i stabil fase, enten som sykdomsfri eller at sykdommen ikke utvikler seg lokalt eller at det ikke oppstår spredning av sykdommen." Behovet for en relativ kort oppfølgingstid ble trukket fram som en fordel med endepunktet, samt at det kan betraktes som et

³ Antall som diagnostiseres og som dør av brystkreft har vært henholdsvis 2700 og 700 i de senere år (<http://www.kreftregisteret.no>). Median levetid for pasienter med metastatisk brystkreft er rundt 2-3 år. Derfor antar vi at ca. 30 % av pasientene som diagnostiseres med brystkreft vil utvikle metastaser. Beregningen er forbundet med usikkerhet, samtidig er dette etter vår oppfatning den beste kilden som vi kan basere våre kalkulasjoner på per dato.

surrogatmål for total overlevelse, symptomlindring og/eller symptomforebyggelse. Rådet anførte imidlertid også at:

- Progresjonsfri overlevelse er ikke validert som erstatning (surrogat) for overlevelse.
- For mange kreftsykdommer er det ikke vist at progresjonsfri overlevelse gir lengre levetid eller symptomlindring og derved bedret livskvalitet
- Progresjonsfri overlevelse er mer utsatt for feilkilder og variasjon, og vanskeligere å sammenligne på tvers av studier.

På Rådets møte 23. februar 2009 ble temaet igjen tatt opp. I referatet (14) fra dette møtet heter det at: "Dersom man finner en bedring i PFS, men ikke i OS, bør man diskutere behovet for også å ha dokumentasjon på symptomlindring eller symptomforebygging". På grunn av innvendingene nevnt ovenfor vil det derfor vært gunstig å ha tilgang til livskvalitetsdata slik at man kunne beregne endringen i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) i tillegg til PFS og OS. Dette ble riktignok målt i Miller-studien (FACT-B skjema), men kun over kort tid (33 uker) og uten at signifikante endringer mellom behandlingene ble påvist. Vi har imidlertid hentet livskvalitetsdata for de generelle tilstandene mBC med og uten sykdomsprogresjonsfri og progresjon annetsteds fra, hvilket vil bli redegjort for nærmere i metodekapitlet.

Metode

GENERELT OM HELSEØKONOMISKE EVALUERINGER

Hvorfor trenger vi helseøkonomiske analyser?

Det vil i samfunnsøkonomisk teori per definisjon alltid være knapphet på ressurser, men prinsippet gjør seg antageligvis ekstra sterkt gjeldende i helsesektoren. Følgelig må man i det man planlegger et helsetiltak, vurdere dette i lys av hvordan man ellers kunne ha disponert ressursene man har til rådighet (15). Økonomisk evaluering – prosessen med å sammenstille og sammenligne kostnader og gevinster ved alternative tiltak – kan være til hjelp for beslutningstagere i så måte. Beslutningstageres ståsted kan øve innflytelse på i hvilket omfang gevinster og kostnader skal tas med. Ledelsen ved et sykehus behøver for eksempel ikke bekymre seg for mye om deres handlinger får følger for trygdebudsjettet. Ideelt sett bør imidlertid økonomiske evalueringer gjøres ut fra et samfunnsmessig perspektiv, slik at alle konsekvenser, enten de berører pasienten selv, arbeidslivet eller eventuelle omsorgsgivere og pårørende tas med i betraktning. Dette er spesielt viktig med hensyn til hvilken type kostnader som tas med: *Direkte kostnader* omfatter kun de ressurser som går med i selve behandlingsprosessen, mens *indirekte kostnader* omfatter de ressurser som går tapt *som følge av* at pasienten er syk og gjennomgår behandling, for eksempel produksjonstap på arbeidsplassen. Imidlertid er det ofte svært vanskelig å utføre analyser fra samfunnets perspektiv på grunn av manglende data. Det britiske evalueringsinstituttet NICE anbefaler derfor at man kun benytter helsetjenestens perspektiv i studier som innleveres der.

Varianter av økonomiske evalueringer

Det finnes flere typer økonomiske evalueringer, hvis forskjell ligger i hvordan man velger å måle gevinster. I den mest utbredte formen, kostnad-effekt analyser, måler man disse i medisinske endepunkter (overlevelse etter 5 år, antall leveår vunnet, symptomfri tid, endringer på medisinske skalaer osv.). I cost-benefit analyser (det finnes dessverre ikke noe dekkende uttrykk på norsk⁴) forsøker man å uttrykke gevinsten i kroner og øre, slik at disse eventuelt kan sammenlignes med gevinsten på investeringer på andre områder, også utenfor helsesektoren. I kostnadsminimeringsanalyser forutsetter man at gevinstene ved de sammenlignede tiltak er identis-

⁴ Begrepet "kost-nytte analyse" kan dekke både cost-benefit analysis og cost-utility analysis.

ke, og at man derfor kan konsentrere seg om hvilket som er minst ressurskrevende eller ”billigst.”

I mange tilfeller, ikke minst i forbindelse med kroniske sykdommer er det ønskelig å måle gevinster både som endringer i helserelatert livskvalitet og overlevelse. Dette oppnår man i *cost-utility analyser* (igjen finnes det ikke noen dekkende norsk betegnelse, utility oversettes også med ”nytte”). De gjenstående leveår som en pasient kan forvente med bakgrunn i en helseintervensjon blir justert i forhold til den livskvalitet pasienten vil oppleve i denne perioden. Pasientens livskvalitet verdsettes ut fra en skala fra 0 (død) til 1 (helt frisk), som i teorien skal gjenspeile hennes preferanse for en gitt helsetilstand. Denne kan utledes direkte (for eksempel på en visuell analog skala eller ved at pasienten oppgir preferanser for alternative scenarier) eller indirekte ved generiske spørreskjemaer som beskriver pasientens helsetilstand ut fra forhåndsgitte kriterier. Helsetilstanden blir så verdsett (på en skala fra 0 til 1) på bakgrunn av undersøkelser som er ment å gjenspeile allmennhetens oppfatning av den. Dersom et tiltak innebærer 12 leveår i en helsetilstand som verdsettes til 0,75, tilsvarer dette 9 gode - eller kvalitetsjusterte - leveår (QALYs).

Inkrementell kostnadseffektivitet (IKER)

Man må ofte vurdere et helsetiltak opp mot et annet, eller ta en beslutning om å endre omfanget av tiltaket i forhold til dagens nivå. Siden alternative helsetiltak gjerne innebærer bruk av de samme ressursene, er det *forskjellen* i kostnader og gevinster som følger av de alternative framgangsmåtene som først og fremst er av interesse (15). Derfor blir resultatene fra en økonomisk evaluering ofte uttrykt i form av en såkalt IKER – (engelsk ICER, incremental cost-effectiveness ratio). Denne er en brøk som forteller hvor mye man må betale per enhet ekstra gevinst som følge av at man velger et tiltak eller en framgangsmåte (intervensjon) framfor en annen (komparator). I en cost-utility analyse blir dermed denne kostnaden per vunnet QALY.

$$IKER = \frac{Kostnad_{intervensjon} - Kostnad_{komparator}}{Effekt_{intervensjon} - Effekt_{komparator}}$$

Resultatet kan klassifiseres i fire scenarier:

- i) Lavere kostnad, Høyere gevinst (negativ IKER) for tiltaket (intervensjon) sammenliknet med et alternativt tiltak (komparator)
- ii) Høyere kostnad, Høyere gevinst
- iii) Lavere kostnader, Lavere gevinst
- iv) Høyere kostnad, Lavere gevinst (dominert)

Scenarioene i) og iv) innebærer entydige, men motsatte, konklusjoner. Økonomisk sett er scenario i) er svært attraktivt, mens scenario iv) ikke er det. Scenarioene ii) og iii) fortjener en nærmere undersøkelse. Scenario i) og iii) er ikke særlig relevant her, siden de fleste nye helseintervensjoner innebærer en høyere kostnad enn de som allerede er satt ut i livet. Scenario iv) er heller ikke relevant for vår analyse, siden den kliniske data antyder at bevacizumab i kombinasjon med paclitaxel gir økt progresjonsfri overlevelse sammenlignet med eksisterende standardbehandling som er paclitaxel alene. Det mest utbredte scenarioet i økonomiske evalueringer er scenario ii), dvs. at et nytt tiltak gir en helsegevinst, men til en høyere kostnad, sammenlignet med et allerede innført tiltak. Spørsmålet i denne analysen blir da om merkostnadene står i et rimelig forhold til forventet gevinst.

OPPBYGGING AV DEN HELSEØKONOMISKE MODELL

Formålet med vår helseøkonomiske analyse er primært å beregne kostnad per vunnet progresjonsfritt leveår som følge av at kvinner med metastatisk brystkreft blir behandlet med en kombinasjon av bevacizumab og paclitaxel, snarere enn paclitaxel alene. Sekundært ønsker vi også å beregne kostnaden per vunnet leveår og vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY). Vi har forsøkt å gjøre dette ved å utarbeide en forholdsvis enkel helseøkonomisk modell. En slik modell representerer en sammenstilling av de viktigste kostnader og konsekvenser ved alternative helsetiltak (16). I arbeidet med vår modell har vi forsøkt å identifisere og verdsette forskjeller mellom de to behandlingalternativene, og lagt mindre vekt på felles elementer.

Vi har forsøkt å tilpasse vår modell slik at vi kan bruke den til å beregne kostnader per progresjonsfrie leveår ut fra helsetjenestens (og forsøksvis samfunnets – tar forbehold om dette) perspektiv. Dette har først og fremst innflytelse for hvordan vi beregner kostnader, og vi har derfor redegjort nærmere for detaljene i disse kalkylene under avsnittet om kostnader

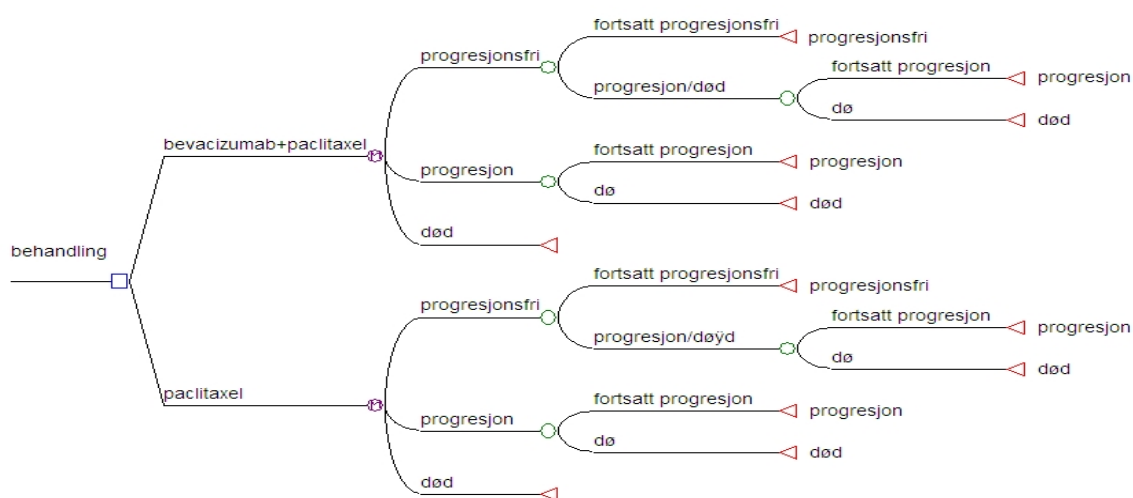
Modellstruktur

Vår modell er av den såkalte Markov typen, som innebærer at man følger en tenkt gruppe pasienter som passerer gjennom forskjellige stadier av sykdom over en bestemt periode. Denne perioden er inndelt i tidssykluser av lik varighet og pasientene vil i hver syklus fordele seg over forskjellige forhåndsdefinerte helsetilstander (se ”grenene” i figuren nedenfor). Disse er forbundet med visse helsegevinster og kostnader. Disse blir til slutt evaluert for hele pasientgruppen ved tidsperiodens utløp (angitt ved trekantene i figuren nedenfor). Sannsynlighetene i en gitt helsetilstand for at pasienten skal gå over til en annen helsetilstand, dø eller fortsette i samme til-

stand er beregnet på grunnlag av kliniske data og kalles *overgangssannsynligheter*. Disse angis av de runde nodene, eller knutepunktene i figuren nedenfor.

Effektdataene i vår modell er hentet fra den randomiserte kliniske studien Miller 2007, og tidshorizonten er på 5 år. Denne perioden har vi inndelt i sykluser på 1 måned. I vårt tilfelle er det primære endepunkt av interesse progresjonsfri tid, og det derfor naturlig at *progresjonsfri* er en av våre forhåndsdefinerte tilstander. De andre tilstandene er *progresjon*, og *død*.

Figur 1 Modellstruktur



Overgangssannsynligheter

Sannsynlighetene for å passere mellom disse tilstandene er beregnet på grunnlag av kurvene som angir progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS) i henholdsvis figur 2 A og B i Miller 2007 (6). Under figurene vises hvor mange pasienter som er "at risk" i de to behandlingsgruppene bevacizumab+paclitaxel og paclitaxel alene., det vil si som fortsatt ikke har opplevd progresjon eller er døde for hver 6-måneders periode over totalt 54 måneder. Ved modellens begynnelse antas alle pasientene å befinne seg i denne gruppen. Hvis vi beregner sannsynligheten for progresjon eller død i en 6-måneders periode ved å dele antall pasienter som har progressert eller dødd siden forrige periode på antall pasienter som var "at risk" i forrige periode får vi følgende sannsynligheter:

Tabell 1. 6-måneders overgangssannsynligheter (ogs) basert på overlevelsesdata i Miller 2007

| Tid måned | Progresjonsfri overlevelse | | | | Total overlevelse | | | |
|--------------|----------------------------|----------|-----------|----------|-------------------|---------|-----------|---------|
| | bev+pac | | pac | | bev+pac | | pac | |
| | gjenv pas | ogs prog | gjenv pas | ogs prog | gjenv pas | ogs død | gjenv pas | ogs død |
| 0 | 347 | 0,000 | 326 | 0,000 | 347 | 0,000 | 326 | 0,000 |
| 6 | 323 | 0,069 | 159 | 0,512 | 323 | 0,069 | 284 | 0,129 |
| 12 | 167 | 0,483 | 89 | 0,440 | 280 | 0,133 | 236 | 0,169 |
| 18 | 100 | 0,401 | 47 | 0,472 | 232 | 0,171 | 199 | 0,157 |
| 24 | 53 | 0,470 | 20 | 0,574 | 190 | 0,181 | 162 | 0,186 |
| 30 | 25 | 0,528 | 12 | 0,400 | 147 | 0,226 | 138 | 0,148 |
| 36 | 14 | 0,440 | 6 | 0,500 | 88 | 0,401 | 88 | 0,362 |
| 42 | 7 | 0,500 | 2 | 0,667 | 46 | 0,477 | 47 | 0,466 |
| 48 | 2 | 0,714 | 0 | 0,000 | 24 | 0,478 | 23 | 0,511 |
| 54 | 1 | 0,500 | 0 | 0,000 | 7 | 0,708 | 5 | 0,783 |

ogs=overgangssannsynlighet

Kilde: Miller 2007, Figur 2 A og B

Overgangssannsynlighetene til høyre i tabellen over sier noe om den totale risikoen for å dø til enhver tid. Den sier imidlertid ingenting om risikoen for å dø gitt at en pasient allerede har opplevd progresjon. For eksempel viser oversikten over gjenværende pasienter under både progresjonsfri og total overlevelse at det er like mange som opplever progresjon som dør. Følgelig vil risikoen for å dø for disse være 100 %, og ikke 0,069 som er den totale risikoen for å dø.

Sannsynligheten for å dø etter at man har opplevd progresjon er en sentral variabel i vår modell, og vi har beregnet denne ut fra de to kolonnene med gjenværende pasienter i tabellen over samt følgende resonnering: Av dem som progredierer i hver periode vil noen dø (innledningsvis som vist, 100 %) og noen leve videre. Andelen av de som har opplevd progresjon som dør må derfor angis i form av en brøk der antall døde i gjeldende periode oppgis i telleren mens nevneren er summen av de som døde i gjeldende periode, de som progredierte i gjeldende periode og de som progredierte i tidligere perioder og fortsatt lever.

I tillegg til å beregne disse betingende sannsynlighetene, har vi forsøkt å redusere intervallene de skal gjelde for. Det er jo nødvendigvis ikke slik at risikoen for progresjon eller død kun er til stede ved slutten av 6-måneders intervaller, En modell med 6-måneders lange sykluser ville derfor bli svært upresis. Vi har derfor benyttet hazard-ratio formelen gjengitt i Briggs *et al.* (17) til å konvertere 6-måneders sannsynligheter om til 1-måneders sannsynligheter vist i vedlegget. Fordi det ved studiens slutt fortsatt var en pasient som ikke hadde opplevd progresjon, samt noen få over-

levende pasienter som hadde det, har vi lagt til en ekstra 6-måneders periode (6 syk- luser) og forutsatt at alle pasientene var døde ved utløpet av denne.

Halvsykluskorreksjon

Selv med en sykluslengde på 1 måned vil modellen være upresis i den forstand at den ikke reflekterer virkelighetens kontinuerlige risiko for progresjon eller død. Med en måneds syklus lengde vil den enkelte pasient enten oppnå ytterligere en måneds progresjonsfri tid eller ikke. Vi har derfor lagt inn en såkalt halvsykluskorreksjon (half-cycle correction) (18) for å ta hensyn til at gevinsten vil kunne være lavere enn en hel måned. I praksis innebærer dette rett og slett at vi halverer gevinsten i første og siste syklus. På samme grunnlag er dette også gjort med hensyn til kostnader.

Livskvalitetsdata

Som tidligere nevnt ble det ikke dokumentert forskjeller i livskvalitet i Miller *et al.* (6). Med hensyn til å beregne vunne QALYs har vi imidlertid brukt samme metode som en sveitsisk helseøkonomisk evaluering av bevacizumab+paclitaxel mot mBC; Dedes *et al.* (19) også denne basert på effektdata fra Miller *et al.* Dedes og medarbeidere hentet i sin tur livskvalitetsdata for tilstandene progresjonsfri (utility 0,61) og progredierende metastatisk brystkreft (utility 0,26) basert på time trade-off metoden fra en canadisk studie fra 1999 (20). Da slike data gjerne er beheftet med en del usikkerhet har vi variert anslagene i vår probabilistiske sensitivitetsanalyse.

KOSTNADER

Kostnadsperspektiv

Som tidligere nevnt har vi vurdert kostnader fra helsetjenestens perspektiv. Vi har imidlertid også forsøkt å estimere kostnadene fra perspektivet til samfunnet som sådan. Hvilke tilpasninger dette innebærer, har vi gjort rede for i et avsnitt mot slutten av kapitlet.

Legemiddelkostnader

Legemiddelprisene som ligger til grunn for beregningene som er redegjort for i det følgende er i all hovedsak basert på prislisen for sykehuspreparater for 2008 som vi har mottatt fra Legemiddelinnkjøpsarbeidet (LIS). Disse er oppgitt i apotek innkjøpspris (AIP), og vi har regnet dem om til apotek utsalgspris ved hjelp av Legemiddelverkets retningslinjer for fastsettelse av avanse i apotek (21). Vi har også oppgitt maksimalprisene i AUP slik de er oppgitt i Statens legemiddelverks prisdatabase per 01.08.2008. Avvikene mellom det vi har kalt LIS AUP (rabattpris) og SLV AUP

(maksimalpris) synes å variere, med en relativ stor rabatt knyttet til et generikum som paclitaxel (ca. 88 %) og en mindre rabatt ved innkjøp av fortsatt patenterte bevacizumab (ca. 4 % i forhold til maksimal AUP). Det er LIS AUP som er brukt til å angi legemiddelpriser i vår analyse. Firmaet som markedsfører bevacizumab i Norge, Roche, tilbyr for øvrig en annen type rabattordning kalt Roche Capping Program, som er omtalt som en egen analyse i resultatkapitlet.

1. linje behandling

Bevacizumab kostnader: Aktuell dosering av bevacizumab er 10 mg/kg gitt som i.v. infusjon en gang hver 14 dag. Bevacizumab kommer i pakninger à 4 ml og 16 ml inneholdende 25 mg/ml til en pris (LIS AUP) på henholdsvis NOK 3 553 og NOK 13 049. Hvis vi antar at gjennomsnittsvekt for norske kvinnelige pasienter er rundt 70 kg (22), vil en gjennomsnittlig behandlingsdosering per pasient være på 700 mg bevacizumab. Dette behovet kan dekkes av 28 ml av preparatet eller tre pakninger på 4 ml og en pakning på 16 ml. Legger vi til kostnad for infusjonsvæske får vi en total pris på NOK 24 617 (LIS AUP) per behandling. Legemiddelprisene per kur og per måned er vist i tabellform i vedlegget.

Paclitaxel kostnader: Anbefalt dosering av paclitaxel er 90 mg/m² gitt som i.v. infusjon ukentlig (6). Paclitaxel kommer i pakninger à 5 og 16,5 ml (samt 25 og 50 ml) inneholdende 6 mg/ml til en pris (LIS AUP) på henholdsvis NOK 181 og NOK 494. Hvis vi antar at gjennomsnittsoverflate for norske pasienter er 1,73 m² (23), vil en gjennomsnittlig behandlingsdosering per pasient være på 155,7 mg paclitaxel. Dette behovet kan dekkes av 25,29 ml av preparatet eller 2 pakninger på 5 ml og en pakning på 16,5 ml. Sammen med kostnadene for premedisinering og infusjonsvæske gir dette en total pris på NOK 2 841 (LIS AUP) per behandling (se vedlegg).

2. og 3. linjebehandling

Det står ikke oppgitt i Miller *et al.* (6) hva slags behandling pasientene mottok etter at de hadde opplevd sykdomsprogresjon på henholdsvis bevacizumab+paclitaxel og paclitaxel. Vi henvendte oss derfor til onkologene professor Erik Wist (Ullevål Universitetssykehus), overlege Bjørn Naume (Rikshospitalet-Radiumhospitalet), og fagdirektør Jan Norum (tidligere ved Universitetssykehuset i Nord-Norge) for å få brakt på det rene hvilke medikamenter det ville være naturlig å benytte etter at man har opplevd progresjon på de ovennevnte legemidlene. Dette vil nødvendigvis bare ha innflytelse på kostnadssiden i modellen, siden overlevelse også etter progresjon er hentet fra Miller 2007 (6).

Legemidler som kan være aktuelle som andre- og tredjelinjebehandling for kvinner med metastatisk brystkreft vil ifølge Wist og hans kolleger være FEC60, en intravenøs kur bestående av fluorouracil, epirubicin og cyklofosamid eller intravenøst vi-

norelbin (Navelbine) eller gemcitabin (Gemzar) samt peroral behandling med kapecitabin-tabletter (Xeloda).

Siden vi ikke har data som viser andelen pasienter med indikasjonen metastatisk brystkreft som bruker de forekjellige legemidlene og i hvor lang tid, har vi ikke noe grunnlag for å modellere en "standardsekvens" av legemidler i 2. og 3. linje. Vi har derfor anslått kostnadene per måned forbundet med de forskjellige legemidlene (se tabell 4 under avsnittet om totale kostnader per måned) og benyttet gjennomsnittet på NOK 3 884. Siden anslaget er beheftet med usikkerhet har vi benyttet dette tallet, samt standardavviket på NOK 1 621, i vår probabilistiske sensitivitetsanalyse.

Tilberedningskostnader på sykehusapotek

Kostnadene knyttet til tilberedning av legemidler på apotek for intravenøs terapi ble i 2006 anslått til NOK 167 (22). Vi justerte kostnaden til NOK 173 i 2008-priser i 2008 basert på konsumprisindeksen fra Statistisk sentralbyrå (24). Siden denne variabelen kan betraktes som noe usikker, inngår den i vår probabilistiske sensitivitetsanalyse med et gjennomsnitt på 173 og standardavvik på det samme.

Kostnader knyttet til behandling av bivirkninger

Som beskrevet i innledningskapitlet ble det rapportert få alvorlige bivirkninger eller komplikasjoner ved bruk av bevacizumab: Forekomsten av gastrointestinale, hematologiske og muskelskjelett bivirkninger var begrenset og sammenlignbar i bevacizumab og kontrollgruppen (6). Fra et kostnadsperspektiv vurderer vi alvorlige bivirkninger som infeksjon/sepsis samt tarmperforasjon som de viktigste, selv om andre bivirkninger som forhøyet blodtrykk, utslett, kløe og ledd/muskelsmerter også kan forekomme. Kostnadene knyttet til de mindre alvorlige bivirkninger er relativt små og - derfor ikke tatt med i beregningene.

Anslagene på kostnader knyttet til innleggelse på sykehus og behandling av infeksjon og gastrointestinal perforasjon er basert på DRG-takster, og er dermed ikke presise. Disse er gjengitt for begge behandlingsalternativ i tabell 2 nedenfor.

Når det gjelder behandling i andre- og tredjelinje har vi antatt at bivirkningene med tilhørende kostnader er like i de to behandlingsforløpene i vår modell. Siden gjennomsnittstiden tilbragt i andre- og tredjelinjehandling vil kunne være lenger i det ene behandlingsforløpet enn det andre (fordi man progredierer tidligere på førstelinjehandling), vil dette teoretisk kunne ha betydning for modellens resultater. Vi antar allikevel at betydningen av *forskjellen* i bivirkningskostnadene er relativt liten.

Tabell 2. Anslag på kostnader knyttet til bivirkninger i førstelinjehandling

| | Andel som får bivirkning og blir innlagt | DRG Refusjonstakst NOK per tilfelle. | Gjennomsnittskostnad per kjemoterapi-behandling. NOK |
|--|--|--------------------------------------|--|
| Sykehusinnleggelse ved infeksjon: DRG 416: Sepsis ved infeksjose sykdommer>17 år | | | |
| Bevacizumab+paclitaxel | 9,30 % | 65 275 | 6 071 |
| Paclitaxel | 2,90 % | 65 275 | 1 893 |
| Sykehusinnleggelse ved gastrointestinal perforasjon: 2/3:DRG 149: større op. på tynntarm/tykktarm 1/3:DRG 155: større op. på spiserør, magesekk, tolvfingertarm | | | |
| Bevacizumab+paclitaxel | 0,60 % | 82 099 / 119 783 | 598 |
| Paclitaxel | 0,00 % | | 0 |
| Sum sykehusinnleggelse i forbindelse med bivirkninger | | | |
| Bevacizumab+paclitaxel | | | 6 669 |
| Paclitaxel | | | 1 893 |

Sykepleierkostnader

Sykepleiere er sannsynligvis den gruppen helsepersonell som har mest kontakt med kreftpasienter. Deres tidsbruk vil følgelig utgjøre en sentral størrelse i anslaget på kostnader forbundet med behandlingalternativene for metastatisk brystkreft. Vi antar her at sykepleiertid per kur tilsvarer infusjonstiden. Det kan argumenteres at sykepleiere bruker mer tid enn dette på pasienten, for eksempel til informasjon og kontakt med pårørende (25), men vi antar at denne tidsbruken vil være uavhengig av hvilken av behandlingene som velges i vårt tilfelle.

Infusjonstid

I Miller 2007 (6) heter det imidlertid at bevacizumab innledningsvis ble administrert i en periode på 90 minutter og så trappet ned via 60 minutter til 30 minutter. Vi har derfor brukt 30 minutter (0,5 time) som gjennomsnittstid i modellen. Det står ikke hvor lang tid premedisinering eller administrasjon av paclitaxel tok, og informasjon om dette er derfor hentet fra Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell (26). Her advares det for øvrig mot for kort infusjonstid og høye konsentrasjoner av paclitaxel:

"Mest vanlig i dag er å gi paklitaxelinfusjonen over 1 time. Fordi eliminasjonskapasiteten kan overskrides, kan tilførsel over kort tid lede til ekstra høye paklitaxelkonsentrasjoner og dermed sterkere beinmargsdepresjon, men muligens også større terapeutisk effekt. Det er ikke endelig

avklart hvorvidt ulike administrasjonsregimer, og ikke bare den totale dosen, influerer på det kliniske resultat avenspbehandlingen." (L2.1.3.5 Paclitaxel).

Premedisinering før infusjon av paclitaxel antar vi tar en halv time, slik at total infusjonstid forbundet med paclitaxel blir 1,5 time.

Infusjonstid for de to behandlingsgruppene er dermed antatt å være

- Bevacizumab+paclitaxel: 2,0 timer
- Paclitaxel: 1,5 timer

Arbeidskraftkostnader spesialsykepleiere

Offisiell lønnsstatistikk i Norge utgis av Statistisk sentralbyrå, og av denne framgår månedslønn (både regulativlønn og reell) for sykepleierne for 2007. Denne statistikken skiller imidlertid ikke mellom sykepleiere og spesialsykepleiere. Siden vi antar at kreftsykepleiere hovedsakelig tilhører sistnevnte gruppe, innhentet vi mer spesifikk statistikk fra Norsk Sykepleierforbund (27),

I denne statistikken finner vi at spesialsykepleiere per mai 2008 hadde en gjennomsnittlig brutto årslønn på 363 083 kroner. Minstelønnen for spesialsykepleiere var 325 000 kroner i 2008, noe vi har brukt som utgangspunkt i vår probabilistiske sensitivitetsanalyse. Arbeidsgiveravgift og sosiale utgifter som feriepengene og pensjonsinnskudd kommer i tillegg. Vi antar at størrelsesorden på disse er 40 % av årslønnen. Dermed blir vårt hovedanslag for arbeidskraftkostnad per spesialsykepleier per år på NOK 508 316⁵.

Ifølge Norsk Sykepleierforbund er normalarbeidstiden for en sykepleier i turnus 35,5 timer i uken, hvilket utgjør 95 % av den "vanlige" normalarbeidstiden på 37,5 timer i uken. Gjennomsnittlig "vanlig" normalarbeidstid per år er 1 725 timer, og dersom vi nedjusterer med samme faktor får vi et anslag på normalarbeidstid for sykepleiere på 1 325 timer per år. Arbeidskraftskostnadene per spesialsykepleier fordelt på 1 325 timer utgjør dermed NOK 311 per time. Dernest har vi estimert sykepleierkostnadene per kur på grunnlag av infusjonstiden omtalt over.

Øvrige kostnader

Vurdering av HER2-status

Behandling med bevacizumab vil kun være aktuell for pasienter som er HER2-negative. Vurdering av HER2-status utføres imidlertid for alle brystkreftpasienter, så kostnaden knyttet til analyse for HER2-status er ikke tatt med i beregningene.

⁵ Overhead-kostnader knyttet til administrasjon, lønn, vaskeri etc. er ikke tatt med.

Andre direkte kostnader

Antall polikliniske konsultasjoner og bruk av laboratorie- og radiologitjenester forutsetter vi vil være noenlunde lik i begge behandlingsforløp.

Overhead kostnader

Overheadkostnader, i dette tilfelle øvrige driftskostnader samt kapitalkostnader relatert til poliklinisk kreftbehandling, utgjør sannsynligvis en betydelig del av totalkostnadene knyttet til poliklinisk behandling, og kan for eksempel allokere etter tidsbruken forbundet med behandlingsoalternativene. Data om overhead kostnader i poliklinisk kreftbehandling vanskelig å oppdrive, og er heller ikke anvendt i Kunnskapssenterets øvrige økonomiske evalueringer på kreftområdet (4;25). Vi har derfor valgt å veie opp for dette i en sensitivitetsanalyse der personellkostnadene, som også er knyttet til tidsbruk, er økt med 50 %.

Diskontering

Dersom kostnader og gevinster som er knyttet til et helsetiltak oppstår i en tidsperiode ut over et år, må disse diskonteres, det vil si gjøres om til størrelser som representerer nåverdien av den fremtidige strømmen av kostnader og gevinster. Bakgrunnen for dette er at fremtidige transaksjoner anses å ha relativt mindre verdi i nåtiden, jo lenger ut i fremtiden de oppstår, praksis varierer, med hensyn til både diskonteringsraten og hvorvidt man skal diskontere både kostnader og helsegevinster. I vår modell er både kostnader og gevinster diskontert, og da med Finansdepartementets (28) anbefalte rate på 4 %.

Totale kostnader per måned forbundet med de forskjellige regimene

Nedenfor vises en oppstilling av kostnadene per måned (og dermed per syklus) knyttet til de forskjellige regimene i henholdsvis 1. (tabell 3) og 2./3. linjebehandling (tabell 4).

Tabell 3 Kostnader per måned i 1. linjebehandling i NOK.

| | Apotektilberedning | Legemidler | Sykepleierkostnader | Kostnader per kur | Antall kurer | Kostnader per måned |
|------------------------------------|--------------------|------------|---------------------|-------------------|--------------|---------------------|
| bevacizumab | 173 | 24 617 | 156 | 24 946 | 2,00 | 49 891 |
| paclitaxel (inkl. premedisinering) | 173 | 2 841 | 467 | 3 481 | 3,00 | 10 442 |
| bevacizumab+paclitaxel | 346 | 27 458 | 622 | 28 426 | 2 | 60 333 |

Tabell 4 Kostnader per måned 2. og 3. linjebehandling i NOK

| Behandling | Apotek tilberedning | Legemidler | Sykepleier kostnader | Kostnader per kur | Antall kurer | Kostnader per måned |
|------------------------|------------------------|------------|-------------------------|----------------------|-----------------|---------------------------|
| FEC60 | 173 | 173 | 207 | 1 403 | 1,44 | 2 026 |
| Vinorelbin (Navelbine) | 173 | 173 | 52 | 780 | 4,33 | 3 381 |
| Gemcitabin (Gemzar) | 173 | 173 | 156 | 1 966 | 3,00 | 5 899 |
| Kapecitabin (Xeloda) | 0 | 302 | 0 | 302 | 14,00 | 4 230 |
| Gjennomsnitt | | | | | | 3 884 |

Samfunnsperspektivet

Å anslå kostnader fra et såkalt samfunnsperspektiv, det vil si å ta med kostnader som påløper utenfor helsetjenesten, innebærer vanligvis at man tar med anslag for produktivitetstap grunnet sykefravær samt pasientenes reisetid. Imidlertid har vi ikke data for å kunne beregne eventuelle forskjeller mellom behandlingsgruppene her, dessuten antar vi at disse er minimale og ikke av betydning for resultatet. Følgelig er vår analyse fra et samfunnsperspektiv kun basert på fratrukk av overføringer til staten, det vil si merverdiavgift på legemiddelprisene samt skatt, arbeidsgiveravgift og noe sosiale utgifter på sykepleierlønningene. Merverdiavgiften på legemidler er på 25%, mens vi har anslått gjennomsnittlig skatteprosent til å være 25% basert på skattestatistikk fra Statistisk sentralbyrå (29). Arbeidsgiveravgift og sosiale utgifter kan variere etter geografisk plassering og bransje, og vi har tatt utgangspunkt i tall foreslått av Hoff (30) og anslått summen av arbeidsgiveravgift og sosiale utgifter til å utgjøre 40% av brutto årslønn. Den angitte timelønnen på 370 kroner omfatter dermed arbeidsgiveravgift, sosiale utgifter og skatt. Ved å gange beløpet med 0,7 ($=1/1,4$) og dernest med faktor for nettoskatt på 25% ($1-0,25=0,75$ (til sammen blir dette en faktor på 0,54) får man nettolønn per time. Denne framgangsmåten ble brukt på kostnadene per måned i 2. og 3. linjebehandling, og fratrukke av skatt og moms reduserte i gjennomsnitt kostnadene for hvert regime med 20%.

Resultat

EFFEKTER

I den kliniske studien Miller *et al.* (6) ble det rapportert *median* progresjonsfri tid og overlevelse. Vi har imidlertid beregnet effekt og kostnader for en gjennomsnittspasient basert på data fra den samme studien, for lettere å kunne diskontere effekt samt å ta hensyn til livskvalitet. En oversikt over de diskonterte effektresultatene beregnet i vår modell er gitt i tabellen nedenfor, med tilsvarende median-størrelser fra Miller *et al.* (6) er angitt i parentes der dette er relevant. For udiskonterte resultater henviser vi til avsnittet om sensitivitetsanalyser.

Som det framgår av tabellen er vår beregnede gjennomsnittsdifferanse i effekt mellom behandlingalternativene noe mindre enn medianen med hensyn til PFS (0,47 vs. 0,49 år) og noe større med hensyn til OS (0,16 vs. 0,13). Når det gjelder kvalitetsjusterte leveår er vår estimerte forskjell i resultat på 0,2.

Tabell 5 Gjennomsnittlig progresjonsfri tid (PFS), total overlevelse (OS) og kvalitetsjusterte leveår (QALYs), 4% diskontering

| Endepunkt | Bevacizumab+ paclitaxel | Paclitaxel | Differanse |
|-----------|-------------------------|-------------|-------------|
| PFS (år) | 1,20 (0,98) | 0,73 (0,49) | 0,47 (0,49) |
| OS (år) | 2,22 (2,23) | 2,11 (2,10) | 0,09 (0,13) |
| QALYs | 1,00 | 0,80 | 0,20 |

SAMMENSTILLING AV KOSTNADER OG EFFEKTER

Nedenfor viser vi sammenstillinger av kostnader slik de er beregnet for en gjennomsnittspasient for hver behandlingsgruppe og effekter med hensyn til PFS, OS og QALY. I vårt hovedscenario i tabell 6 nedenfor vises resultatene slik de framkommer i et helsetjenesteperspektiv, med 4 % diskontering. Her er kostnadene for en gjennomsnittspasient på bevacizumab+paclitaxel ca. 765 000 kroner høyere enn de er for en gjennomsnittspasient på paclitaxel alene. Fordelt på en mereffekten på 0,47 progresjonsfrie leveår gir dette en IKER på 1,6 millioner kroner, mens kostnaden per vunnet QALY på ca. 3,8 millioner kroner er mer enn det dobbelte.

Tabell 6 Forventede kostnader, behandlingseffekt og kostnadseffektivitet per pasient: Helsetjenesteperspektiv, 4 % diskontering

| | Bevacizumab+ paclitaxel | Paclitaxel | Differanse | IKER, NOK |
|------------------------|----------------------------|------------|------------|-----------|
| Kostnader (NOK) | 925 445 | 163 629 | 761 816 | |
| Effekt PFS (år) | 1,2 | 0,73 | 0,47 | 1 620 885 |
| Effekt OS (år) | 2,2 | 2,11 | 0,09 | 8 464 622 |
| Effekt QALYs | 1,00 | 0,80 | 0,20 | 3 809 080 |

Ved fratrekk av skatt, arbeidsgiveravgift og merverdiavgift får vi resultater fra samfunnets perspektiv, vist i tabell 7 nedenfor. Her er IKER for PFS og QALY redusert til henholdsvis ca. 1,3 og 3 millioner kroner.

Tabell 7 Forventede kostnader, behandlingseffekt og kostnadseffektivitet per pasient: Samfunnsperspektiv, 4 % diskontering

| | Bevacizumab+ paclitaxel | Paclitaxel | Differanse | IKER, NOK |
|------------------------|----------------------------|------------|------------|-----------|
| Kostnader | 724 994 | 123 502 | 601 492 | |
| Effekt PFS (år) | 1,2 | 0,73 | 0,47 | 1 279 770 |
| Effekt OS (år) | 2,2 | 2,11 | 0,09 | 6 683 244 |
| Effekt QALYs | 1,00 | 0,80 | 0,20 | 3 007 460 |

SENSITIVITETSANALYSE

Enveis

Vi har utført enveis sensitivitetsanalyser på noen variabler i modellen. En slik analyse innebærer at man regner ut konsekvensene av endringer i en variabel av gangen, mens de øvrige holdes uendret. Vi har analysert endringer i:

- Kostnader per måned etter progresjon
- Sykepleierlønn
- Prisen på bevacizumab.
- Diskontering
- Finansieringsordning

Usikkerhet i effektestimaterne er vurdert i den probabilistiske analysen.

Kostnader per måned etter progresjon

Anslagene med hensyn til kostnader etter progresjon på 1. linjebehandling er som nevnt usikker, og vi har derfor undersøkt hvor følsomme våre resultater er for endringer her. Vi økte totalkostnadene per måned i 2. og 3. linjebehandling til nivået tilsvarende bevacizumab+paclitaxel-gruppen i 1. linjebehandling, som var NOK 60 658 per måned. Som vist i tabell 8 fører dette til en betydelig økning i behandlingkostnadene forbundet med begge alternativ, mens IKER imidlertid blir redusert til ca. 1 million kroner for PFS og 2,5 millioner for QALY. Dette er 34 % lavere enn resultatene fra "base-case" vist i tabell 6.

Tabell 8 Sensitivitetsanalyse

Helsetjenesteperspektiv, 4 % diskontering

Kostnader per måned i 2. og 3. linjebehandling på bev+paclitaxel-nivå (NOK 60 658 per måned)

| | Bevacizumab+ paclitaxel | Paclitaxel | Differanse | IKER, NOK |
|------------------------|------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Kostnader | 1 607 356 | 1 103 613 | 503 743 | |
| Effekt PFS (år) | 1,2 | 0,73 | 0,47 | 1 071 794 |
| Effekt OS (år) | 2,2 | 2,11 | 0,09 | 5 597 144 |
| Effekt QALYs | 1 | 0,8 | 0,2 | 2 518 715 |

Sykepleierlønn

For å belyse konsekvensene av en eventuell undervurdering av personellkostnader har vi økt gjennomsnittlig sykepleierlønn med 50 %. Som det framgår av tabell 9 påvirker dette IKER-resultatene kun i liten grad (1 % høyere enn resultatene i "base-case" i tabell 6).

Tabell 9 Sensitivitetsanalyse

Helsetjenesteperspektiv, 4 % diskontering

Sykepleierlønn økt med 50 % fra 363 083 til 544 625 per år

| | Bevacizumab+ paclitaxel | Paclitaxel | Differanse | IKER, NOK |
|------------------------|------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Kostnader | 942 717 | 172 245 | 770 472 | |
| Effekt PFS (år) | 1,2 | 0,73 | 0,47 | 1 639 302 |
| Effekt OS (år) | 2,2 | 2,11 | 0,09 | 8 560 800 |
| Effekt QALYs | 1 | 0,8 | 0,2 | 3 852 360 |

Prisreduksjon bevacizumab

Effekten av en eventuell prisreduksjon på bevacizumab ble også undersøkt: En prisreduksjon på 60 % (kostnad per kur redusert fra 24 617 til NOK 9 847) reduserer IKER med 56 % til ca. NOK 715 000 for PFS og NOK 1,7 millioner for QALY (56 % i

forhold til "base-case"). En prisreduksjon på 60 % ble valgt da dette er noe større enn den ettårige prismessige effekten av Roche Capping Program på 40 % (se lenger ned).

*Tabell 10 Sensitivitetsanalyse
Helsetjenesteperspektiv, 4 % diskontering
Pris på bevacizumab redusert med 60 %
(kostnad per kur redusert fra 24 617 til NOK 9 847)*

| | Bevacizumab+ paclitaxel | Paclitaxel | Differanse | IKER, NOK |
|------------------------|------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Kostnader | 499 688 | 163 629 | 336 059 | |
| Effekt PFS (år) | 1,2 | 0,73 | 0,47 | 715 019 |
| Effekt OS (år) | 2,2 | 2,11 | 0,09 | 3 733 989 |
| Effekt QALYs | 1 | 0,8 | 0,2 | 1 680 295 |

Diskontering

Også effekten av diskontering er undersøkt. Det viser seg at diskontering har en marginal effekt på resultatene med hensyn til kostnadseffektivitet, som vist i tabell 11.

*Tabell 11 Sensitivitetsanalyse
Helsetjenesteperspektiv, 0 % diskontering
av kostnader og effekter*

| | Bevacizumab+ paclitaxel | Paclitaxel | Differanse | IKER, NOK |
|------------------------|------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Kostnader | 944 018 | 168 539 | 775 479 | |
| Effekt PFS (år) | 1,22 | 0,74 | 0,48 | 1 615 581 |
| Effekt OS (år) | 2,29 | 2,2 | 0,09 | 8 616 433 |
| Effekt QALYs | 1 | 0,8 | 0,2 | 3 877 395 |

Probabilistisk sensitivitetsanalyse

I motsetning til en enveis sensitivitetsanalyse, der kun en variabel endres mens de andre holdes konstant, gir en probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA) en oversikt over den samlede effekten av variasjon i alle de usikre variablene. Dette gjøres ved at vi tildeler hver enkelt variabel en fordeling som skal reflektere usikkerheten i parametrene. Dernest gjennomfører vi en såkalt Monte Carlo simulering, der verdier fra alle fordelingene blir trukket tilfeldig gjentatte ganger, og effekten på IKER angitt. Vår PSA tar utgangspunkt i helsetjenestens perspektiv og effektmålet kvalitetsjusterte leveår.

I og med at prosessen gjentas mange ganger, ender vi opp med mange anslag på mer effekt og merkostnader. Resultatet fra en slik simulering kan presenteres i et spre-

dingsdiagram, hvor hvert punkt representerer en mulig kombinasjon av mereffekter og merkostnader.

Vi har tre kostnadsvariable med i vår PSA. Disse er: Tilberedningskostnader på apotek, brutto spesialsykepleierlønn per år og kostnader per måned i 2. og 3. linjehandling. Alle tre variable er tildelt en gamma-distribusjon. Denne brukes ofte på kostnader da den er asymmetrisk og har "hale" mot høyre.

Foredlingenes alfa- og lambda-verdier er beregnet ut fra følgende gjennomsnitt og standardavvik:

Tabell 12 Grunnlag for gamma-distribusjoner

| Variabel | Gjennomsnitt | Standardavvik |
|-------------------------------|--------------|---------------|
| Tilberedning apotek | 173 | 173 |
| Spesialsykepleierlønn per år | 363 083 | 38 083 |
| Kostnad per måned 2./3. linje | 3 884 | 1 621 |

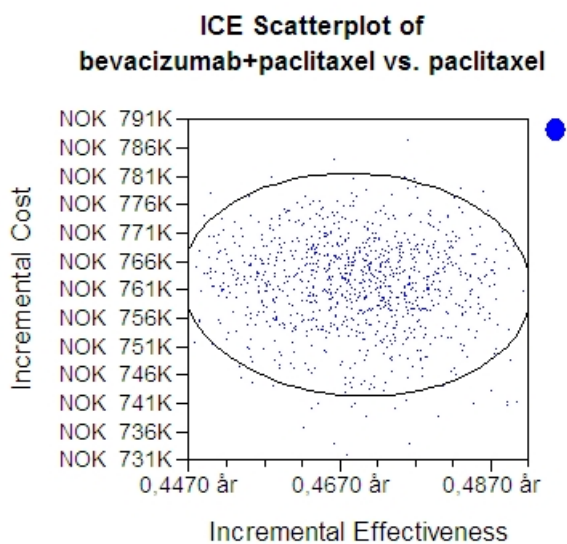
Vi har lagt inn triangulære distribusjoner for å ta høyde for usikkerhet knyttet til klinisk effekt (som simulerer en 10 % økning i differansen med hensyn til PFS og OS mellom intervensjonene) og livskvalitetsdataene.

Tabell 13 Triangulære distribusjoner

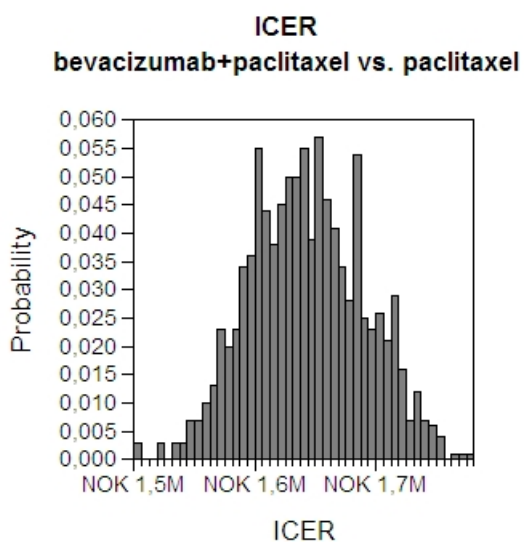
| Variabel | Mest sannsynlig | Min | Maks |
|-------------------------|-----------------|------|------|
| Klinisk effekt | 1 | 0,95 | 1,05 |
| Utility, progresjonsfri | 0,61 | 0,42 | 0,79 |
| Utility, progresjon | 0,26 | 0,16 | 0,31 |

Resultatet av analysen framgår av scatterplot av merkostnader og mereffekter samt fordelingen av IKER (kostnad per vunnet progresjonsfritt leveår og QALY) vist i figurene 2 -5 nedenfor. Fordelingen av IKER med hensyn til kostnad per progresjonsfritt leveår (figur 3) går fra ca. 1,5 til 1,7 millioner kroner, med median på 1,6 millioner. Fordelingen av IKER for kostnaden per vunnet QALY (figur 5) går fra 2,6 til 6,2 millioner kroner, med median på 3,8 millioner kroner.

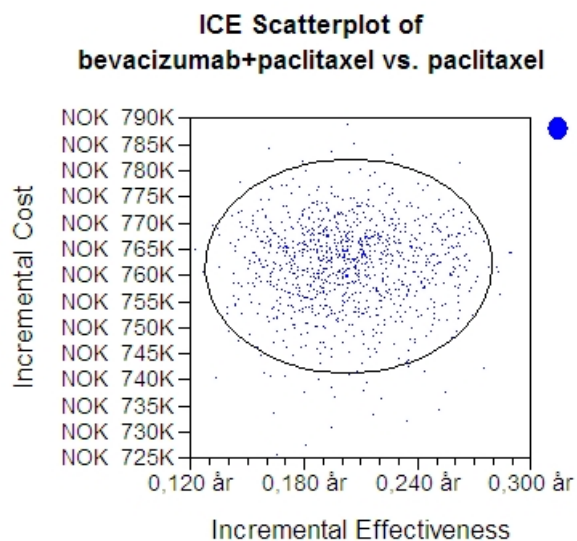
Figur 2 Scatterplot, merkostnader og mereffekter (PFS)



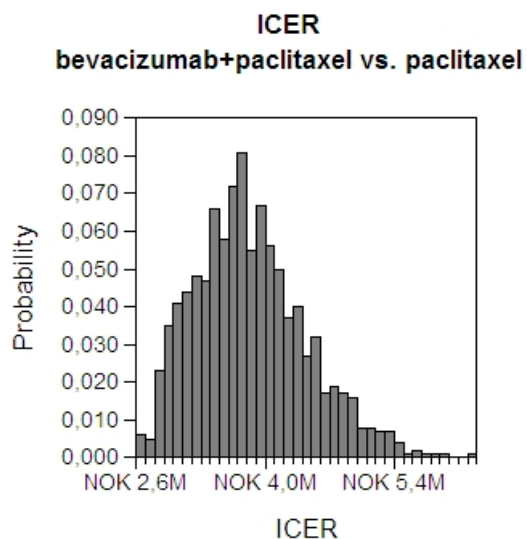
Figur 3 Kostnad per vunnet progresjonsfritt leveår (IKER) fordeling



Figur 4 Scatterplot, merkostnader og mereffekter (QALY)



Figur 5 Kostnad per vunnet QALY (IKER) fordeling



Produsentens tilbud om en delfinansieringsordning

Innehaver av markedsføringstillatelsen for bevacizumab (Avastin) i Norge, Roche Norge AS, har utarbeidet en delfinansieringsordning for preparatet, det såkalte Roche Capping Program (RCP). Tanken bak RCP er at det offentlige ikke skal finansiere mer enn 10 000 mg bevacizumab per pasient per år, mens Roche dekker resten (31). Med utgangspunkt i en pasient med en vekt på 70 kg innebærer dette at det offentlige dekker 7 måneders forbruk per pasient per år, mens Roche dekker de øvrige 5. Vi har analysert dette ved hjelp av en såkalt dummy variabel som setter legemiddelkostnadene til 0 i de siste 5 månedene (syklusene) i en serie på 12. Dette vil da gjelde i syklusene (fra og med – til og med) 8-12, 20-24, 32-36, 44-48 og 56-60. De øvrige kostnadene knyttet til administrasjon av bevacizumab som sykepleietid, blir ikke påvirket av disse endringene. Som det framgår av tabellene under, reduseres IKER til ca. 1 million og 800 000 kroner per vunne progresjonsfrie leveår i henholdsvis helsetjeneste- og samfunnsperspektivet. De tilsvarende resultatene med hensyn til kostnad per vunnet QALY er ca. 2,5 millioner kroner og 2 millioner kroner.

Tabell 14 Kostnadseffektivitet, Roche Capping Program
Helsetjenesteperspektiv, 4 % diskontering

| | Bevacizumab+ paclitaxel | Paclitaxel | Differanse | IKER, NOK |
|------------------------|----------------------------|------------|------------|-----------|
| Kostnader | 669 663 | 163 629 | 506 034 | |
| Effekt PFS (år) | 1,2 | 0,73 | 0,47 | 1 076 668 |
| Effekt OS (år) | 2,27 | 2,11 | 0,16 | 3 162 713 |
| Effekt QALYs | 1 | 0,8 | 0,2 | 2 530 170 |

Tabell 15 Kostnadseffektivitet, Roche Capping Program
Samfunnsperspektiv, 4 % diskontering

| | Bevacizumab+ paclitaxel | Paclitaxel | Differanse | IKER, NOK |
|------------------------|----------------------------|------------|------------|-----------|
| Kostnader | 524 841 | 123 502 | 401 339 | |
| Effekt PFS (år) | 1,2 | 0,73 | 0,47 | 853 913 |
| Effekt OS (år) | 2,27 | 2,11 | 0,16 | 2 508 369 |
| Effekt QALYs | 1 | 0,8 | 0,2 | 2 006 695 |

Diskusjon

Sammenlignbare studier

Et søk i databasene PubMed, EMBASE og NHS EED med begrepene "bevacizumab", "cost-effectiveness" og "breast cancer" etter økonomiske evalueringer hvis resultater vi kunne sammenligne våre med, produserte ett treff, en studie fra Sveits – Dedes *et al.* (19)- på samme indikasjon og basert på samme kliniske data som vår. Også den sveitsiske studien er utført ved hjelp av en Markov-modell, men med en del modelle-
reningstekniske nyanseforskjeller i forhold til vår egen. Resultatene fra studien er vist i tabell 16 under.

Tabell 16 Resultater fra Dedes *et al.*

| | Bev+pac | Paclitaxel | Differanse | IKER, euro | IKER,NOK |
|-----------------|---------|------------|------------|---------------|-----------|
| Kostnader (NOK) | 69 042 | 28 673 | 40 369 | | |
| Effekt PFS (år) | 0,99 | 0,49 | 0,49 | 81 829 | 672 635 |
| Effekt OS (år) | 2,23 | 2,10 | 0,13 | 318 703 | 2 619 736 |
| Effekt QALY | 0,9 | 0,69 | 0,21 | 192 233 | 1 580 158 |

Resultatene i euro er ganget med Norges Banks gjennomsnittskurs NOK/EUR for 2008; 8,22

Som det framgår av tabellen er resultatene noenlunde like våre egne med hensyn til effektforskjeller. Det er imidlertid store forskjeller hva gjelder kostnadsstørrelsene. Dette har antagelig sin årsak i forskjeller i enhetskostnader mellom Sveits og Norge.

I Storbritannia var det en økonomisk evaluering planlagt, men National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) valgte å avslutte sin vurdering av bevacizumab etter at produsenten valgte å unnlate å levere en økonomisk analyse: "The manufacturer informed NICE that calculations showed that the treatment regimen of bevacizumab plus paclitaxel was very unlikely to be regarded as a cost-effective treatment for metastatic breast cancer compared with paclitaxel monotherapy." (32).

Progresjonsfri tid og QALYs

Å beregne kostnad per progresjonsfritt leveår er ikke et ukjent fenomen – det forekommer i en del økonomiske evalueringer på kreftområdet, jfr. for eksempel Martikainen *et al.* (33) (temozolomid for glioblastoma multiforme) og Contreras-Hernandez *et al.* (34) (imatinib/sunitinib for mage/tarmkreft). Selv om begrepet progresjonsfritt leveår intuitivt tilsier at leveåret er av en viss kvalitet, er det ikke det samme som et kvalitetsjustert leveår (QALY). Førstnevnte innebærer vektning på grunnlag av tid, mens sistnevnte er et resultat av vektning ut fra livskvalitet. I Statens legemiddelverks vurdering av søknad om refusjon for sunitinib til behandling av avansert og/eller metastatisk nyrecellekarsinom (35) var for eksempel vunne leveår 0,83, vunne QALY 0,65 og vunne progresjonsfrie leveår 0,69 (sunitinib+palliativ behandling sammenlignet med palliativ behandling). Også Leung *et al.* (20), som både Dedes *et al.* og vi har hentet utility-data fra, beregner kostnad per progresjonsfritt leveår i deres studie av flere kjemoterapiregimer mot metastatisk brystkreft. Det finnes imidlertid tilsynelatende ingen formelle eller uformelle retningslinjer med hensyn til hvordan man skal forholde seg til et slikt tall, som det blir påpekt i en artikkel av Tappenden *et al.* (36).

Er behandlingen kostnadseffektiv?

Kunnskapssenteret har tidligere publisert en helseøkonomisk modell, Aaserud *et al.* (25), om bevacizumab som førstelinjebehandling av metastatisk kolorektalcancer. Også denne var basert på kun en klinisk studie, og beregnet en gevinst på 0,41 leveår i forhold til standardbehandling. Kostnaden var på NOK 668 000 per vunne leveår fra et helsetjenesteperspektiv. Forfatterne henviste til betydelig usikkerhet knyttet til studien og kunne ikke finne holdepunkter for å konkludere med at tillegg av bevacizumab til standard førstelinjebehandling ved metastatisk kolorektalcancer er kostnadseffektivt.

I studien og modellen som er presentert de foregående kapitler er det progresjonsfri tid som er det primære endepunkt, men vi har også beregnet kostnad per vunnet leveår og vunnet kvalitetsjustert leveår. Det er som nevnt ikke gitt hvordan man skal tolke "prisen" på et ekstra progresjonsfritt leveår. Dersom man velger å forholde seg til en terskel for kvalitetsjusterte leveår/QALY, for eksempel NOK 500 000 for tverrsektorielle tiltak som det redegjøres for i en rapport fra Helsedirektoratet (37), vil bevacizumab+paclitaxel ikke være kostnadseffektivt i forhold til paclitaxel alene som førstelinjebehandling av metastatisk brystkreft. Det bør legges til at en slik terskel ikke på noen måte er offisiell i Norge. Nord (38) og Dolan & Olsen (39) påpeker dessuten at det kan være etiske grunner til å vektlegge helseforbedringer ved alvorlig sykdom høyere enn tilsvarende forbedringer ved mindre alvorlig sykdom.

Analysens begrensninger

Vår analyse er begrenset i den forstand at den:

- Er basert på kun en klinisk studie, og da primært på progresjons- og overlevelseskurvene. Modellen tar ikke hensyn til dosereduksjon som følge av bivirkninger.
- Representerer ikke nødvendigvis norsk klinisk praksis i valg av komparator og oppfølging av den enkelte pasient. Vi har ikke hatt tilgang til norske data om progresjonsfri tid på dagens førstelinjebehandling for den aktuelle pasientgruppen.
- Redegjør ikke for eventuelle forskjeller i subpopulasjoner.
- Inkluderer kostnadene begrenset til de som er relatert til:
 - innkjøp og forberedelser av legemidler,
 - sykepleiekostnader,

Konklusjon

Basert på vår helseøkonomiske modell som i sin tur utelukkende er basert på effektdata fra den kliniske studien Miller *et al.* (6), ligger kostnaden per vunne progresjonsfrie leveår i størrelsesorden halvannen million kroner fra et helsetjenesteperspektiv. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår er mer enn det dobbelte. Fra et samfunnsperspektiv blir de tilsvarende kostnadene ca. 1,2 millioner kroner. Den laveste kostnaden på ca. 800 000 kroner per vunne progresjonsfrie leveår oppnås ved at en delfinansieringsordning med innehaveren av markedsføringstillatelsen ses i lys av et samfunnsperspektiv. Det er ingen formelle eller uformelle retningslinjer som kan brukes til å vurdere kostnadseffektivitet med hensyn til kostnad per vunnet progresjonsfritt leveår. Når det gjelder kostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår, er det i henhold til våre beregninger ingen holdepunkter for å fastslå at bevacizumab+paclitaxel er mer kostnadseffektiv enn paclitaxel alene som førstelinjehandling for metastatisk brystkreft.

BEHOV FOR VIDERE FORSKNING

- Dersom det foreligger kliniske studier som viser signifikant bedring i progresjonsfri eller total overlevelse for bevacizumab i forhold til alternativ behandling, bør dette føre til en oppdatering av vår helseøkonomiske analyse.

Referanser

1. Kreftregisteret. Kreft i Norge 2007 [http://www.kreftregisteret.no/Global/Publikasjoner%20og%20rapporter/CiN2007_hele_web.pdf]. [oppdatert 2009 ; lest
2. Forekomst av og overlevelse ved brystkreft [<http://www.nbcbg.no/blaaboka/Forekomst%20brystkr111-2.pdf>]. [oppdatert 2008 ; lest 25 Sep 2008]
3. Helsedirektoratet. Brystkreft - Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft [http://www.shdir.no/vp/multimedia/archive/00021/IS1524_Brystkreft_21559a.pdf]. [oppdatert 2008 ; lest 10 Mar 2008]
4. Johansen K, Wisløff T, Lønning P, Naume B, Norum J, Norderhaug IN, et al. Ny medikamentell behandling av brystkreft. Adjuvant behandling med trastuzumab ved tidlig stadium av brystkreft - en helseøkonomisk analyse.: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2006. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 18.
5. Food and Drug Administration. Avastin (Bevacizumab). 2008. Tilgjengelig fra: .
6. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2007;357(26):2666-76.

7. Norderhaug I, Hamidi V, Gjertsen M. Bevacizumab i førstelinjebehandling ved metastatisk brystkreft: metodevarsel.: MenNytt, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2008.
8. U.S. Food and Drug Administration. AVASTINÒ (Bevacizumab). **Oncology-Drugs Advisory Committee (ODAC) Meeting, Briefing Book, Desember 5, 2007** [h]. [oppdatert 2009 ; lest
9. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/LBA1011]. [oppdatert 2008 ; lest
10. Kreft i Norge 2006 [http://www.kreftregisteret.no/forekomst_og_overlevelse_2006/CiN2006_web.pdf]. [oppdatert 2008 ; lest 10 Mar 2008]
11. Jackisch C. HER-2-positive metastatic breast cancer: Optimizing trastuzumab-based therapy
1. Oncologist 2006;11:34-41.
12. Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, Mathieu MC, Trillet-Lenoir V, Khayat D, Marty M, et al. Incidence and implications of HER2 and hormonal receptor overexpression in newly diagnosed metastatic breast cancer (MBC)
1. J Clin Oncol 2005;23(16):69S.
13. Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering. Hvilke helseeffekter bør være dokumentert før innføring av nye kreftlegemidler. Sakspapirer, sak 08/266. 2008.
14. Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering. Hvilke helseeffekter bør være dokumentert før innføring av nye kreftlegemidler: forslag til vedtak. Sakspapirer, sak 08/266. 2009.
15. Drummond M, O'Brien B, Stoddart G, Torrance G. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 2nd Oxford: Oxford University Press; 1997.
16. Fox-Rushby J, Cairns J. Economic Evaluation. Maidenhead: Open University Press; 2005. Understanding Public Health.
17. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford: Open University Press; 2006.
18. TreeAge Inc. TreeAge Pro 2007 User's Manual. **Williamstown, Massachusetts** 2007.
19. Dedes K, Patter-Walstra K, hwenkglenk M, Pestalozzi BC, Brauchli PD, Szucs TD. Bevacizumab in combination with paclitaxel for HER-2 negative metastatic breast cancer: An economic evaluation. Eur J Cancer 2009;(Jan 13)
20. Leung PP, Tannock IF, Oza AM, Puodziunas A, Dranitsaris G. Cost-Utility Analysis of Chemotherapy Using Paclitaxel, Docetaxel, or Vinorelbine for Patients With Anthracycline-Resistant Breast Cancer. J Clin Oncol 1999;17(10):3082-90.
21. Statens legemiddelverk. Apotekavanse [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_____61060.aspx]. [oppdatert 2008 ; lest 11 Nov 8 A.D.]

22. Norum J, Olsen JA, Wist EA, Lonning PE. Trastuzumab in adjuvant breast cancer therapy. A model based cost-effectiveness analysis. *Acta Oncol* 2007;46(2):153-64.
23. Oncolex. Spørsmål og svar [[http://www oncolex no/NRMB/Spoersmaal%20og%20svar.aspx](http://www.oncolex.no/NRMB/Spoersmaal%20og%20svar.aspx)]. [oppdatert 2008 ; lest
24. Statistisk sentralbyrå [www.ssb.no]. [oppdatert 2008 ; lest 14 Aug 2008]
25. Aaserud M, Krisiansen IS, Neilson A, Norum J, Sørbye H, Aas E, et al. Helseøkonomisk evaluering av bevacizumab ved metastatisk kolorektalcancer. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2007. Rapport nr. 23, 2007.
26. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell [[http://www legemiddelhandboka no](http://www.legemiddelhandboka.no)]. [oppdatert 2007 ; lest 6 Sep 8 A.D.]
27. Norsk Sykepleierforbund. Lønn: Hva tjener en sykepleier? [[http://www sykepleierforbundet no/article.php?articleID=15570](http://www.sykepleierforbundet.no/article.php?articleID=15570)]. [oppdatert 19 Aug 8 A.D. lest 2 Sep 8 A.D.]
28. Finansdepartementet. Veileder i Samfunnsøkonomiske analyser. 2005.
29. Statistisk sentralbyrå. Gjennomsnittleg utlikna skatt i prosent av bruttoinntekta for ulike inntektsgrupper. Busette personar 17 år og eldre. 1993-2006 [[http://www.ssb no/selvangivelse/tab-2007-11-29-04.html](http://www.ssb.no/selvangivelse/tab-2007-11-29-04.html)]. [oppdatert 2006 ; lest . Tilgjengelig fra: <http://www.ssb.no/selvangivelse/tab-2007-11-29-04.html>.
30. Hoff KG. Bedriftens økonomi. 5. utgave Universitetsforlaget; 2002.
31. Roche Norge AS. Roche Capping program for Avastin - innspill til KS. 8 A.D.
32. National Institute for Health and Clinical Excellence. Bevacizumab for the first-line treatment of metastatic breast-cancer (terminated appraisal). 2008 Jun. NICE Technology Appraisal 147.
33. Martikainen JA, Kivioja A, Hallinen T, Vihinen P. Economic evaluation of temozolomide in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Pharmacoeconomics* 2005;23(8):803-15.
34. Contreras-Hernandez I, Mould-Quevedo JF, Silva A, Salinas-Escudero G, Villasis-Keever MA, Granados-Garcia V, et al. A pharmaco-economic analysis of second-line treatment with imatinib or sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Br J Cancer* 2008;98(11):1762-8.
35. Statens legemiddelverk. Refusjonsrapport - preparat til behandling av avansert og/eller metastatisk nyrecellekarsinom (MRCC). 2007.
36. Tappenden P, Chilcott J, Ward S, Eggington S, Hind D, Hummel S. Methodological issues in the economic analysis of cancer treatments. *Eur J Cancer* 2006;42(17):2867-75.
37. Sosial- og helsedirektoratet. Helseeffekter i samfunnsøkonomiske analyser. 2007. IS-1435.
38. Nord E. Cost-Value Analysis in Health Care: Making Sense out of QALYS: Making Sense Out of QALYS. Cambridge University Press; 1999. Cambridge Studies in Philosophy and Public Policy.

39. Dolan P, Olsen J. Distributing Health Care. Economic and Ethical Issues. Oxford: Oxford University Press; 2002.
40. Oncolex. Kur 203 Paclitaxel [[http://www oncolex no/nasjonaltRegister/cureDef.aspx?id=162645](http://www.oncolex.no/nasjonaltRegister/cureDef.aspx?id=162645)]. [oppdatert 2008 ; lest

Vedlegg

VEDLEGG 1 PÅGÅENDE STUDIER

Tabell v1 Pågående fase-II studier med bevacizumab som førstelinjehandling for avansert eller metastatisk brystkreft

| Study | Inclusion criteria | Intervention | Primary outcome | N | Period and sponsor |
|--|---|---|---------------------------|-----|---|
| First-Line Chemotherapy and Trastuzumab With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2/Neu NCT00520975 | Women or men with histologically confirmed breast cancer that overexpresses HER2/neu Evidence of metastatic disease and/or chest wall recurrence | First line chemotherapy + Trastuzumab with or without bevacizumab | Progression free survival | 489 | November 2007- November 2009 Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (NCI) |
| AVADO (BO17708) | First line treatment of women with HER 2 negative metastatic breast cancer | Docetaxel ± bevacizumab 7,5 mg or 15 mg/kg vs. placebo | Progression free survival | 736 | Roche |
| A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bevacizumab in Combination With Chemotherapy in Untreated Metastatic Breast (RIBBON 1) NCT00262067 | Women or men with HER 2 negative metastatic breast cancer | First line chemotherapy ± bevacizumab | Progression free survival | 900 | December 2005- June 2009 Genentech |
| A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Bevacizumab in Combination With Chemotherapy in Previously Treated Metastatic Breast Cancer (RIBBON 2) NCT00281697 | Women or men with metastatic breast cancer previously completed first line chemotherapy for metastatic disease | Second line Xeloda or vinorelbine or gemcitabine ± Bevacizumab/pl acebo | Progression free survival | 650 | February 2006 – April 2010 Genentech |

| | | | | | |
|--|--|---|---|------|--|
| A Study of Avastin (Bevacizumab) in Combination With Herceptin (Trastuzumab)/Docetaxel in Patients With HER2 Positive Metastatic Breast Cancer | HER2 positive breast cancer with locally recurrent or metastatic lesions | First line treatment Docetaxel + Herceptin ±Bevacizumab | Progression free survival | 410 | September 2006- August 2011 Hoffmann-La Roche |
| NCT00391092 | | | | | |
| Bevacizumab + letrozol vs letrozol as first line treatment in postmenopausal patients with advanced or metastatic breast cancer | Histologically confirmed breast adenocarcinoma, with measurable or non-measurable, locally advanced or metastatic (stage IV) disease | First line treatment Letrozole + Bevacizumab vs. Letrozole | Progression free survival | 378 | November 2007 - December 2011 Spanish Breast Cancer Research Group Hoffmann-La Roche |
| NCT00545077 | | | | | |
| 2-Arm Trial of Paclitaxel Plus Bevacizumab vs. Capecitabine Plus Bevacizumab | Her 2 negative breast cancer with measurable or non-measurable locally recurrent or metastatic disease | Paclitaxel + Bevacizumab vs. Capecitabine + Bevacizumab | Overall survival | 560 | April 2008- November 2012 Central European Cooperative Oncology Group |
| NCT00600340 | | | | | |
| A Study of Avastin (Bevacizumab) in Women With HER2 Negative Metastatic Breast Cancer | Locally recurrent or metastatic Her 2 negativ breast cancer | Bevacizumab ± Docetaxel | Progression free survival | | Not yet recruiting Multinational |
| NCT00333775 | | | | | |
| A Study of Avastin (Bevacizumab) Plus Taxane-Based Therapy in Patients With Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer | Locally recurrent or metastatic breast cancer | Bevacizumab ± taxan based chemotherapy | Adverse events Secondary outcomes: Progression free and overall survival | 2300 | September 2006- December 2011 Hoffmann-La Roche |
| NCT00448591 | | | | | |
| Bevacizumab and Paclitaxel, Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation, or Ixabepilone in Treating Patients With Locally Recurrent, Stage IIIB, or Stage IV Breast Cancer | First line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer | Bevacizumab + Paclitaxel vs. Bevacizumab + paclitaxel albumin-stabilized nanoparticle formulation vs. Bevacizumab + Ixabepilone | Progression free survival | 900 | October 2008- October 2010 Cancer and Leukemia Group B National Cancer Institute (NCI) |
| NCT00785291 | | | | | |

VEDLEGG 2 1-MÅNEDS OVERGANGSSANNSYNLIGHETER

Tabell v2 Bevacizumab+paclitaxel: Overgangssannsynligheter fra progresjon til død

| Tid | PFS | | OS | | | genv pas | | andel |
|---------|-------|------------|-------|------------|------------|-----------|--------------------|-----------|
| | gjenv | prog pas | gjenv | døde pas | prog-døde | gjenv pas | med prog | døde |
| Måneder | pas | i perioden | pas | i perioden | i perioden | med prog | og døde i perioden | |
| 0 | 347 | | 0 | 347 | | 0 | 0 | 0,000 |
| 6 | 323 | | 24 | 323 | 24 | 0 | 0 | 24 1,000 |
| 12 | 167 | | 156 | 280 | 43 | 113 | 113 | 156 0,276 |
| 18 | 100 | | 67 | 232 | 48 | 19 | 132 | 180 0,267 |
| 24 | 53 | | 47 | 190 | 42 | 5 | 137 | 179 0,235 |
| 30 | 25 | | 28 | 147 | 43 | -15 | 122 | 165 0,261 |
| 36 | 14 | | 11 | 88 | 59 | -48 | 74 | 133 0,444 |
| 42 | 7 | | 7 | 46 | 42 | -35 | 39 | 81 0,519 |
| 48 | 2 | | 5 | 24 | 22 | -17 | 22 | 44 0,500 |
| 54 | 1 | | 1 | 7 | 17 | -16 | 6 | 23 0,739 |
| 60 | 0 | | 1 | 0 | 7 | -6 | 0 | 7 1,000 |

Tallene i den nederste raden er ikke hentet fra Miller 2007, men er basert på forutsetningen om at alle pasientene har opplevd progresjon og er døde ved 60 måneder.

Tabell v3 Paclitaxel: Overgangssannsynligheter fra progresjon til død

| Tid | PFS | | OS | | | genv pas | | andel |
|---------|-------|------------|-------|------------|------------|-----------|--------------------|---------|
| | gjenv | prog pas | gjenv | døde pas | prog-døde | gjenv pas | med prog | døde |
| måneder | pas | i perioden | pas | i perioden | i perioden | med prog | og døde i perioden | |
| 0 | 326 | | 0 | 326 | 0 | 0 | 0 | 0 0,000 |

| | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-------|
| 6 | 159 | 167 | 284 | 42 | 125 | 125 | 167 | 0,251 |
| 12 | 89 | 70 | 236 | 48 | 22 | 147 | 195 | 0,246 |
| 18 | 47 | 42 | 199 | 37 | 5 | 152 | 189 | 0,196 |
| 24 | 20 | 27 | 162 | 37 | -10 | 142 | 179 | 0,207 |
| 30 | 12 | 8 | 138 | 24 | -16 | 126 | 150 | 0,160 |
| 36 | 6 | 6 | 88 | 50 | -44 | 82 | 132 | 0,379 |
| 42 | 2 | 4 | 47 | 41 | -37 | 45 | 86 | 0,477 |
| 48 | 0 | 2 | 23 | 24 | -22 | 23 | 47 | 0,511 |
| 54 | 0 | 0 | 5 | 18 | -18 | 5 | 23 | 0,783 |
| 60 | 0 | 0 | 0 | 5 | -5 | 0 | 5 | 1,000 |

Tallene i den nederste raden er ikke hentet fra Miller 2007, men er basert på forutsetningen om at alle pasientene har opplevd progresjon og er døde ved 60 måneder.

Formel for hazard-rate og tidsbestemt sannsynlighet

p= sannsynlighet, r= hazard rate, t= tidsperiode

$p=1-\exp[-rt]$ og $r=-\ln[1-p]/t$

Tabell v 4 1-måneders overgangssannsynligheter (ogs) for progresjon og død gitt progresjon

| Tid | Progresjonsfri overlevelse | | Overlevelse etter prog | |
|---------|----------------------------|----------|------------------------|-------------------|
| | bev+pac | pac | bev+pac | pac |
| måneder | ogs prog | ogs prog | ogs død gitt prog | ogs død gitt prog |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 1-6 | 0,012 | 0,113 | 0,853 | 0,853 |
| 7-12 | 0,104 | 0,092 | 0,052 | 0,046 |
| 13-18 | 0,082 | 0,101 | 0,050 | 0,036 |
| 19-24 | 0,100 | 0,133 | 0,044 | 0,038 |
| 25-30 | 0,118 | 0,082 | 0,049 | 0,029 |
| 31-36 | 0,092 | 0,109 | 0,093 | 0,076 |
| 37-42 | 0,109 | 0,167 | 0,115 | 0,102 |
| 43-48 | 0,188 | 0,000 | 0,109 | 0,112 |
| 49-54 | 0,109 | 0,000 | 0,201 | 0,225 |
| 55-60 | 0,853 | 0,000 | 0,853 | 0,853 |

VEDLEGG 3 LEGEMIDDELKOSTNADER

Legemiddelkostnader for bevacizumab og paclitaxel

Bevacizumab : Dose på 10 mg/kg (Miller 3007) til en gjennomsnittlig pasientvekt på 70 kg (Oncolex) gir total dose 700 mg per kur. 2 kurer per måned

Tabell v5 Bevacizumab: Legemiddelkostnad per måned

| | ml | mg | LIS AIP/pakning | LIS AUP/pakning | SLV AUP/pakning | Pak- nings- behov | Total LIS AUP inkl mva. | Total LIS AUP ekskl. mva |
|----------------------|------|-----|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Bevacizumab 25 mg/ml | 4 | 100 | 2 681 | 3 553 | 3 689 | 3 | 10 660 | 8 528 |
| Bevacizumab 25 mg/ml | 16 | 400 | 9 916 | 13 049 | 13 551 | 1 | 13 049 | 10 439 |
| NaCl 9 mg/ml | 50 x | 100 | 303 | 432 | | 0,02 | 9 | 7 |
| Sum per kur | | | | 17 034 | | | 24 617 | 19 694 |
| Kostnad per måned | | | | | | | 49 234 | 39 387 |

Kilde: Legemiddelinnkjøps samarbeidet (LIS), Legemiddelverkets (SLVs) prisdatabase 01.08.08 og Miller 2007

Paclitaxel: Dose på 09 mg/m² (Miller 3007) til en gjennomsnittlig pasientflatmål på 1,73 m² (Oncolex) gir total dose 156 mg per kur. 3 kurer per måned

Premedisinering: Doser fra Oncolex (40), Deksklorfeniramin (Phenamin) 5 mg, Ranitidin (Zantac) 50 mg. Antar at man trenger 750 ml infusjonsvæske: NaCl 9 mg/ml til hydrering (500 ml) og paclitaxel (250 ml).

Tabell v6 Paclitaxel: Legemiddelkostnad per måned

| | ml | mg | LIS AIP/ pakning | LIS AUP/ pakning | SLV AUP/ pakning | Pak- nings- behov | Total LIS AUP inkl mva. | Total LIS AUP ekskl. mva |
|-------------------------------|-------|----------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| Paclitaxel 6mg/ml | 5 | 30 | 114 | 181 | 1 343 | 2 | 363 | 290 |
| Paclitaxel 6mg/ml | 16,7 | 100,2 | 351 | 494 | 4 407 | 1,00 | 494 | 396 |
| Deksklorfeniramin 0,4 mg/ml * | 100 | 40 | * | * | 53,60 | 0,125 | 7 | 5 |
| Ranitidin 25 mg/ml | 5 x 2 | 5 x 50 | 33 | 71 | 73,60 | 1,00 | 71 | 57 |
| NaCl 9 mg/ml | 100 | 50 x 100 | 303 | 432 | * | 0,15 | 69 | 55 |
| Sum per kur | | | | | | | 947 | 758 |
| Sum per måned | | | | | | | 2 841 | 2 273 |

Kilde: Legemiddelinnkjøps samarbeidet (LIS), Legemiddelverkets (SLVs) prisdatabase 01.08.08 og Miller 2007

Legemiddelkostnader i andre- og tredjelinjehandling

FEC60

Fluorouracil og cyklofosfamid (Sendoxan): Doser på 690 mg/m² (Oncolex) til en gjennomsnittlig pasientflatmål på 1,73 m² (Oncolex) gir total dose 1 038 mg per legemiddel per kur.

Epirubicin (Farmorubicin): Dose på 69 mg/m² (Oncolex) til en gjennomsnittlig pasientflatmål på 1,73 m² (23) gir total dose 103,8 mg per kur.

En kur hver tredje uke tilsvarer 1,44 kurer per måned

Tabell v7 FEC60: Legemiddelkostnad per måned

| | ml | mg | LIS AIP/ pakning | LIS AUP/ pakning | SLV AUP/ pakning | Pak- nings- behov | Total LIS AUP inkl mva. | Total LIS AUP ekskl. mva |
|----------------------------------|-------------|-----------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--|---|
| fluorouracil 50 mg/ml | 50 | 1250 | 59 | 106 | 182,20 | 1 | 106 | 85 |
| epirubicin 2 mg/ml | 25 | 50 | 170 | 256 | 910,20 | 1 | 256 | 205 |
| epirubicin 2 mg/ml | 5 | 10 | 57 | 104 | 910,2 | 1 | 104 | 83 |
| cyklofosfamid 1000 mg | | 1 000 | 49 | 94 | 100,30 | 1 | 94 | 75 |
| cyklofosfamid 200 mg | | 200 | 12 | 43 | 45,1 | 1 | 432 | 345 |
| NaCl 9 mg/ml (fluorouracil) | 50 x 100 ml | 100 ml | 303 | 432 | 45,1 | 0,02 | 6 | 5 |
| Glukose 50 mg/ml (epirubicin) | 20 x 50 ml | 100 ml | 124 | 194 | 45,1 | 0,1 | 12 | 10 |
| Glukose 50 mg/ml (cyklofosfamid) | 20 x 50 ml | 100 ml | 124 | 194 | 45,1 | 0,1 | 12 | 10 |
| Sum per kur | | | 286 | | | | 1 022 | 818 |
| Kostnad per måned | | | | | | | 2 045 | 1 636 |

Kilde: Legemiddelinnkjøps samarbeidet (LIS), og Legemiddelverkets (SLVs) prisdatabase 01.08.08

Tabell v8 Vinorelbin (Navelbine): Legemiddelkostnad per måned

| | ml | mg | LIS AIP/pakning | LIS AUP/pakning | SLV AUP/pakning | Pak- nings- behov | Total LIS AUP inkl mva. | Total LIS AUP ekskl. mva |
|---------------------|-------------|-----------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------------|--|---|
| vinorelbin 10 mg/ml | 10 x 5 ml | 50 | 4 139 | 5 467 | 11 374 | 0,1 | 547 | 437 |
| NaCl 9 mg/ml | 50 x 100 ml | | 303 | 432 | | 0,02 | 9 | 7 |
| Sum per kur | | | | | | | 555 | 444 |
| Kostnader per måned | | | | | | | 2 405 | 1 924 |

Kilde: Legemiddelinnkjøps samarbeidet (LIS), og Legemiddelverkets (SLVs) prisdatabase 01.08.08

Tabell v9 Gemcitabin (Gemzar): Legemiddelkostnad per måned

| | ml | mg | LIS AIP/pakning | LIS AUP/pakning | SLV AUP/pakning | Pak- nings- behov | Total LIS AUP inkl mva. | Total LIS AUP ekskl. mva |
|---------------------|-------------|------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| gemcitabin 2 000 mg | | 2000 | 1214,216 | 1 628 | 3 465,70 | 1 | 1 628 | 1 302 |
| NaCl 9 mg/ml | 30 x 250 ml | | 198,09 | 294 | | 0,03 | 10 | 8 |
| Sum per kur | | | | | | | 1 638 | 1 310 |
| Kostnad per måned | | | | | | | 4 914 | 3 931 |

Kilde: Legemiddelinnkjøps samarbeidet (LIS), og Legemiddelverkets (SLVs) prisdatabase 01.08.08

Tabell v10 Kapecitabin (Xeloda): Legemiddelkostnad per måned

| Spesifikasjon | Kilde | | |
|----------------------------|------------------|----------|--------------------|
| Doesring kapecitabin | Oncolox | 1250 | mg/m2 |
| Pasientflatemål, snitt | Oncolox | 1,73 | m2 |
| Dose per kur | | 2 162,5 | mg |
| Kurer per dag | Oncolox | 2,00 | |
| mg per dag | | 4 325,00 | mg |
| Pris per pakning | Legemiddelverket | 4 191,20 | NOK AUP inkl. mva |
| Tabletter per pakning | Legemiddelverket | 120 | |
| Pris per tablett | | 34,92 | NOK AUP inkl. mva |
| Tblettbehov per dag | | 8,65 | |
| Pris per behandlingsdag | | 302 | NOK AUP inkl. mva |
| Behandlingsdager per måned | | 14 | |
| Kostnad per måned | | 4 230 | NOK AUP inkl. mva |
| | | 3 384 | NOK AUP ekskl. mva |

Kilde: Legemiddelverkets (SLVs) prisdatabase 01.08.08