

# Oppsummering av publiserte helseøkonomiske evalueringer av cetuximab ved metastatisk kolorektalcancer

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 10-2008

Helseøkonomisk evaluering



kunnskapssenteret

**Bakgrunn:** Vi har oppsummert publiserte norske og internasjonale studier av kostnadseffektiviteten av cetuximab i kombinasjon med irinotecan som tredjelinjebehandling av metastatisk kolorektalcancer. Alternativet til slik behandling er i dag lindrende behandling/støttebehandling. **Metode:** De to inkluderte studiene var fra Norge (Norum 2006) og fra Storbritannia (Starling et al. 2007). Beregning av økt overlevelse ved bruk av cetuximab ble i disse studiene basert på ulike former for indirekte sammenligninger, noe som er forbundet med metodemessige svakheter. **Resultat:** Norum beregnet at cetuximab+irinotecan, i forhold til fravær av tredjelinjebehandling, fører til en median levetidsforlengelse på 1,7-2,0 måneder. Kostnad per vunnet leveår ble anslått til å ligge mellom 1,7 og 2,6 millioner norske kroner. Dette er imidlertid basert på effektdifferansen mellom cetuximab+irinotecan og cetuximab monoterapi. Starling og medarbeidere analyserte effekten cetuximab+irinotecan i forhold til active/best supportive care (ASC/BSC, støttebehandling med innslag av aktiv kjemoterapi). Resultatene tydet på at cetuximab+irinotecan førte til en leve-

(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 978-82-8121-202-2 ISSN 1890-1298

nr 10–2008

 kunnskapssenteret

(fortsettelsen fra forsiden) tidsforlengelse på 5,3 måneder i gjennomsnitt, tilsvarende 0,33 kvalitetsjusterte leveår (QALY). Kostnad per vunnet leveår ble anslått til å være 508 900 norske kroner mens kostnaden per kvalitetsjusterte leveår var 681 000 kroner. **Konklusjon:** Kunnskapsgrunnlaget vedrørende kostnadseffektiviteten for cetuximab ved metastatisk kolorektalcancer er svært begrenset, særlig på grunn av mangel på relevante effektdata. Norske helsemyndigheter har ikke tilkjennegitt hvilke grenser som skal gjelde for kostnadseffektivitet (målt som kostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår/leveår med god helse) i Norge og om disse grensene er uavhengig av sykdomstype og pasientens livssituasjon. Ulike grenser har vært foreslått, men ingen tilsier at bruk av cetuximab som tredje-linjebehandling ved metastatisk kolorektalcancer er kostnadseffektivt dersom man legger til grunn studiene i vår oppsummering. Vurderingen tar imidlertid ikke hensyn til at samfunnets preferanser vedrørende behandling av pasienter i en spesiell livssituasjon kan være annerledes enn preferansene for andre tiltak.

<b>Tittel</b>	"Oppsummering av publiserte helseøkonomiske evalueringer av cetuximab ved metastatisk kolorektalcancer"
<b>Institusjon</b>	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
<b>Ansvarlig</b>	John-Arne Røttingen, <i>direktør</i>
<b>Forfattere</b>	Movik, Espen, <i>rådgiver (prosjektleder)</i> Hamidi, Vida, <i>seniorrådgiver</i> Aaserud, Morten, <i>seniorrådgiver</i> Neilson, Aileen Rae, <i>senior helseøkonom</i> Marianne Klemp Gjertsen, <i>forskningsleder</i>
<b>ISBN</b>	978-82-8121-202-2
<b>ISSN</b>	1890-1298
<b>Rapport</b>	Nr 10 – 2008
<b>Prosjektnummer</b>	366
<b>Rapporttype</b>	Helseøkonomisk evaluering
<b>Antall sider</b>	44 (52 med vedlegg)
<b>Oppdragsgiver</b>	Helsedirektoratet
<b>Sitering</b>	Movik E, Hamidi V, Aaserud M, Neilson AR, Klemp Gjertsen M. Helseøkonomisk evaluering av cetuximab ved metastatisk kolorektalcancer. Rapport Nr 10-2008. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2008.

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.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Oslo, mai 2008

---

# 1-side oppsummering

Vi har oppsummert publiserte norske og internasjonale studier av kostnadseffektiviteten av cetuximab i kombinasjon med irinotecan som tredjelinjebehandling av kreft i tykktarm/endetarm med spredning (metastatisk kolorektalcancer). Alternativet til slik behandling er i dag lindrende behandling/støttebehandling. Anslagsvis 70 pasienter med metastatisk kolorektalcancer vil være aktuelle for bruk av cetuximab+irinotecan som tredjelinjebehandling.

Fire studier av kostnadseffektiviteten av cetuximab+irinotecan ble identifisert, hvorav to tilfredsstilte inklusjonskriteriene for vår kunnskapsoppsummering. Et vesentlig problem for alle studiene er at det ikke finnes kliniske studier som kan vise direkte hvilken effekt cetuximab+irinotecan kan ha på levetid og livskvalitet i forhold til bare å gi lindrende behandling. De to inkluderte studiene var fra Norge (Norum 2006) og Storbritannia (Starling *et al.* 2007). Beregning av forlenget levetid ved bruk av cetuximab ble i disse studiene basert på ulike former for indirekte sammenligninger, noe som er forbundet med metodemessige svakheter.

Norum beregnet at cetuximab+irinotecan, i forhold til fravær av tredjelinjebehandling, førte til en median levetidsforlengelse på 1,7-2,0 måneder. Kostnad per vunnet leveår ble anslått til å ligge mellom 1,7 og 2,6 millioner norske kroner. Dette er imidlertid basert på effektdifferansen mellom cetuximab+irinotecan og cetuximab monoterapi. Starling og medarbeidere analyserte effekten av cetuximab+irinotecan i forhold til *active/best supportive care* (ASC/BSC, støttebehandling med innslag av aktiv kjemoterapi). Resultatene tydet på at cetuximab+irinotecan førte til en levetidsforlengelse på i gjennomsnitt 5,3 måneder, tilsvarende 0,33 kvalitetsjusterte leveår (QALY). Kostnad per vunnet leveår ble anslått til å være 508 900 norske kroner mens kostnaden per kvalitetsjusterte leveår var 681 000 kroner.

I de to studiene som ikke ble inkludert, ønsket forskerne ikke å lage noen helseøkonomisk analyse fordi de manglet en direkte sammenligning av cetuximab+irinotecan med den behandlingen pasientene ellers ville få (ASC/BSC eller fravær av tredjelinjebehandling).

**Konklusjon:** Kunnskapsgrunnlaget vedrørende kostnadseffektiviteten for cetuximab ved metastatisk kolorektalcancer er svært begrenset, først og fremst på grunn av

mangel på relevante effektdata. Norske helsemyndigheter har ikke tilkjennegitt hvilke grenser som skal gjelde for kostnadseffektivitet (målt som kostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår/leveår med god helse) i Norge og om disse grensene er uavhengig av sykdomstype og pasientens livssituasjon. Ulike grenser har imidlertid vært foreslått, men ingen av disse tilsier at bruk av cetuximab som tredjelinjebehandling ved metastatisk kolorektalcancer er kostnadseffektivt dersom man skulle legge til grunn de to økonomiske studier som er inkludert i vår oppsummering. Vi har således ikke holdepunkter for å konkludere med at cetuximab som tredjelinjebehandling ved metastatisk kolorektalcancer er kostnadseffektivt. En slik vurdering tar imidlertid ikke hensyn til at samfunnets preferanser vedrørende behandling av pasienter i en spesiell livssituasjon kan være annerledes enn preferansene for andre tiltak. Kostnadseffektiviteten knyttet til bruk av cetuximab i første- eller andrelinjebehandling er ikke vurdert her da vi ikke har funnet helseøkonomiske studier for dette.

---

# Sammendrag

---

## BAKGRUNN

---

Kreft i tykktarm og endetarm (kolorektalcancer) er den nest hyppigst forekommende kreftsykdommen i Norge. Omtrent 18 % av pasientene har metastaser (spredning) på diagnosetidspunktet, mens ytterligere 20 % utvikler metastaser i sykdomsforløpet. Femårsoverlevelsen for pasienter med fjernmetastaser har gjennom 1990-tallet ligget ca. 10 % ifølge tall fra Kreftregisteret.

De fleste pasienter med metastaser vil være aktuelle for palliativ (lindrende) kjemoterapi, for å utsette progresjon av sykdommen, forlenge levetiden samt å opprettholde en tilfredsstillende livskvalitet. 5-FU og kalsiumfolinat kombinert med oxaliplatin eller irinotecan er i dag førstelinjebehandling for de fleste pasienter som er yngre enn 75 år. De nordiske behandlingsregimene med irinotecan og oxaliplatin kalles hhv. FLIRI og FLOX. Disse brukes i Norge og anses som likeverdige. Preparatene brukes som første- og andrelinjebehandling.

Cetuximab (Erbix<sup>®</sup>) er et monoklonalt antistoff rettet mot EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), en reseptor som finnes på overflaten av flere typer kreftceller. EGFR-signalveier er involvert i reguleringen av en rekke cellulære prosesser, som cellevekst, angiogenese, metastasering og "redningsprosesser" for en skadet celle. Preparatet er i Norge registrert for behandling av pasienter med påvist irinotecanresistens. Norsk Gastrointestinal Cancergruppes anbefaling er at behandling med cetuximab kombinert med irinotecan kan vurderes som tredjelinjebehandling hos pasienter som tidligere er behandlet med oxaliplatin og som har progresjon på irinotecan (alene eller i kombinasjon). Anslagsvis 70 pasienter med metastatisk kolorektalcancer vil være aktuelle for bruk av cetuximab+irinotecan som tredjelinjebehandling.

Monoklonale antistoffer, som cetuximab, er kostbare legemidler. Pasientrettighetsloven fastslår at pasientene har rett til slik behandling dersom kostnaden står i et rimelig forhold til effekten. Hensikten med denne kunnskapsoppsummeringen er å kartlegge merkostnader og mereffekt forbundet med å tilby cetuximab som tredjelinjebehandling for pasienter med metastatisk kolorektalcancer. Effekten av behandlingen blir målt i vunne leveår eller vunne kvalitetsjusterte leveår.

---

## METODE

---

Det ble gjennomført et systematisk søk etter norske og internasjonale helseøkonomiske studier av cetuximab+irinotecan i september 2007. Vi søkte i relevante elektroniske databaser samt på nordiske HTA-nettsider. Vi vurderte kvaliteten på studiene ut fra Kunnskapssenterets sjekklister for helseøkonomiske evalueringer.

---

## RESULTATER

---

Vi fant fire helseøkonomiske studier av cetuximab+irinotecan, hvorav to tilfredsstillte inklusjonskriteriene for vår kunnskapsoppsummering: En norsk studie (Norum) fra 2006 og en britisk (Starling *et al.*) fra påfølgende år. Kvaliteten på de to inkluderte studiene ble vurdert som henholdsvis lav (Norum) og middels (Starling *et al.*). Et vesentlig problem ved studiene er at det ikke finnes data for overlevelse og livskvalitet basert på direkte sammenligninger av cetuximab+irinotecan med lindrende behandling eller fravær av tredjelinjebehandling. Behandlingseffekten i de inkluderte studiene var basert på indirekte sammenligninger og er derfor usikre. I begge studier ble kostnadene beregnet ut fra et helsetjenesteperspektiv.

Norum sammenlignet behandling med cetuximab+irinotecan med fravær av tredjelinjebehandling og beregnet en gevinst på mellom 1,7 og 2 vunne måneder med hensyn til median levetidsforlengelse. Livskvalitetsdata ble ikke rapportert. Kostnad per vunnet leveår ble anslått til å ligge mellom 205 536 og 323 040 euro (2005-priser), som tilsvarte 1,7 til 2,6 millioner norske kroner i 2006.

I Starling *et al.* ble cetuximab+irinotecan vurdert i forhold til *active/best supportive care* (ASC/BSC, støttebehandling med innslag av aktiv kjemoterapi). I studien antok man at cetuximab+irinotecan medførte en gjennomsnittlig levetidsforlengelse på 5,3 måneder tilsvarende 0,33 QALY. Kostnad per vunnet leveår ble anslått til: 42 975 britiske pund som tilsvarte 508 000 norske 2006-kroner. Kostnaden per vunnet QALY var noe høyere; 57 608 britiske pund eller 681 000 2006-kroner.

---

## DISKUSJON

---

De to inkluderte studiene presenterte helseøkonomiske beregningsmodeller som var utarbeidet fra perspektivet til den finansierende tredjepart. Begge studiene baserte seg hovedsakelig på samme kliniske effektstudie (Cunninghams studie 2004). Dette er den eneste aktuelle, publiserte kliniske studien. Studien er imidlertid mindre egnet som grunnlag for helseøkonomiske av studier av mereffekten ved å legge cetuximab til irinotecan behandling med irinotecan alene. Dette skyldes at studien sammenlignet cetuximab alene med cetuximab+irinotecan. Et slikt design er egnet til å vurdere mereffekten av irinotecan, ikke av cetuximab. Dette utgjør en utfordring, som de to inkluderte helseøkonomiske studiene håndterte noe forskjellig: Norum

regnet effekten av cetuximab monoterapi for å være minimal, og brukte derfor differansen mellom denne og cetuximab+irinotecan som grunnlag for beregning av mer-effekt. Dette er imidlertid i praksis å betrakte som et estimat på effekten av irinotecan i tredje linjebehandling. Starling *et al.* benyttet en Cunningham-studie fra 1998 med data for ASC/BSC som komparator til dataene for cetuximab+irinotecan fra Cunningham 2004. I tillegg anslo Starling og medarbeidere levetid utover det som er oppgitt i Cunningham 2004 ved hjelp av statistiske beregninger. Følgelig framstår Starlings gevinst i form av *gjennomsnittlig* levetidsforlengelse som vesentlig større enn Norums økning i *median* forlenget levetid.

I de to studiene som ikke ble inkludert, heter det at man ikke ønsker å lage noen helseøkonomisk modell i mangel av direkte sammenligning av cetuximab+irinotecan og ASC/BSC eller fravær av tredje linjebehandling. I den ene, Tappenden *et al.*, presenteres i stedet en såkalt terskelanalyse som viste at det krevdes en mereffekt for cetuximab+irinotecan på minst 0,41 leveår, det vil si 4,9 måneder i forhold til ASC/BSC for at cetuximab+irinotecan skal betraktes som kostnadseffektiv i Storbritannia. Samtidig må effekten av active/best supportive care med hensyn til forlenget levetid *maksimalt* være på 0,38 leveår (4,6 måneder) for å tilfredsstillere kravet. I den andre studien, fra Sundhedsstyrelsen i Danmark, presenteres ikke noen slik analyse, men kostnaden for cetuximab+irinotecan per pasient per år oppgis til 263 289 danske kroner (NOK 285 000).

Kostnaden per pasient for behandling med cetuximab+irinotecan er i Norge anslått av Norum til å ligge mellom NOK 270 000 og 360 000 i rene legemiddelkostnader. Dersom en så vidt kostbar behandling skal ansees å være kostnadseffektiv, må den gi en betydelig livsforlengelse. Det kan imidlertid ikke utelukkes at samfunnets betalingsvilje for kreftbehandling er høyere enn for annen behandling.

---

## KONKLUSJON

---

Kunnskapsgrunnlaget vedrørende kostnadseffektiviteten for cetuximab ved metastatisk kolorektalcancer er svært begrenset, først og fremst på grunn av mangel på relevante effektdata. Norske helsemyndigheter har ikke tilkjennegitt hvilke grenser som skal gjelde for kostnadseffektivitet (målt som kostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår/leveår med god helse) i Norge og om disse grensene er uavhengig av sykdomstype og pasientens livssituasjon. Ulike grenser har imidlertid vært foreslått, men ingen av disse tilsier at bruk av cetuximab som tredje linjebehandling ved metastatisk kolorektalcancer er kostnadseffektivt dersom man skulle legge til grunn de to økonomiske studier som er inkludert i vår oppsummering. Vi har således ikke holdpunkter for å konkludere med at cetuximab som tredje linjebehandling ved metastatisk kolorektalcancer er kostnadseffektivt. En slik vurdering tar imidlertid ikke hensyn til at samfunnets preferanser vedrørende behandling av pasienter i en spesiell livssituasjon kan være annerledes enn preferansene for andre tiltak. Kostnadsef-



fektiviteten knyttet til bruk av cetuximab i første- eller andrelinjebehandling er ikke vurdert her da vi ikke har funnet helseøkonomiske studier for dette.

Behov for videre forskning omfatter blant annet:

- Kunnskapsgrunlaget for helseøkonomisk evaluering av cetuximab i Norge ville vært vesentlig bedre dersom flere, relevante kliniske studier, var tilgjengelige.
- Det er også behov for bedre data med hensyn til betydningen av cetuximab for livskvalitet.

---

# Key messages

## **Summary of published health economic studies of cetuximab as third line treatment for patients with metastatic colorectal cancer**

We have summarised published Norwegian and international studies of the cost-effectiveness of cetuximab in combination with irinotecan as third line treatment for patients with metastatic colorectal cancer. The present alternative to such treatment is supportive care. The estimated number of patients with metastatic colorectal cancer eligible for treatment with cetuximab+irinotecan as third line therapy is 70.

Four studies covering the cost-effectiveness of cetuximab + irinotecan were identified, two of which satisfied the inclusion criteria. A considerable problem for all four studies was the lack of effectiveness data based on a direct comparisons of cetuximab+irinotecan vs. supportive care or absence of third line therapy. The two included studies were from Norway; Norum 2006, and the UK: Starling *et al.* 2007. Calculation of incremental effect was in these studies based on different forms of indirect comparisons.

Norum estimated the benefit associated with cetuximab+irinotecan relative to absence of third line treatment to be between 1.7 and 2 life months gained in terms of median survival. The cost per life year gained was estimated to be between 1.7 and 2.6 million Norwegian kroner. This is however, based on the difference in effect between cetuximab+irinotecan and cetuximab monotherapy. In Starling *et al.*, treatment with cetuximab+irinotecan was assessed relative to *active/best supportive care* (which may involve active chemotherapy). The results indicated that treatment with cetuximab+irinotecan was associated with an increase in average survival of 5.3 months, and 0,33 QALYs gained. The cost per life year gained was estimated to 508 000 Norwegian kroner. The cost per QALY gained was somewhat higher, at 681 000 Norwegian kroner.

In the two studies which were not included, the authors stated that they did not wish to construct a health economic model when there is a lack of direct evidence with respect to comparing the effectiveness of cetuximab+irinotecan versus ASC/BSC or the absence of third line treatment.

**Conclusion:** The evidence base regarding the cost-effectiveness of cetuximab is, at the time of writing, weak, particularly with regard to relevant efficacy data. Treat-

ment with cetuximab+irinotecan as third-line therapy would not be cost-effective in light of suggested thresholds for costs for an extra QALY/year in good health. However, such a view would not account for the notion that societal preferences regarding treatment of this patient group might differ from preference for other interventions. The cost-effectiveness of cetuximab as first- or second line treatment has not been considered here as no health economic evaluations were found for these stages.

---

# Executive summary

## Summary of published health economic studies of cetuximab as third line treatment for patients with metastatic colorectal cancer

---

### BACKGROUND

---

Colorectal cancer is the second most commonly diagnosed cancer in Norway. About 18% of patients present with metastases at the time of diagnosis, while another 20% develop metastases during the course of the disease. Five year survival rates for patients with distant metastases were approx. 10% during the 1990's according to the National Cancer Registry. For most patients with irresectable metastases, palliative chemotherapy is appropriate; to postpone progression of disease, prolong survival and to maintain a satisfactory quality of life. Today, 5-FU and calcium folinate combined with oxaliplatin or irinotecan is the first line treatment for most patients younger than 75 years of age. The standard Nordic treatment regimes with irinotecan and oxaliplatin are called FLIRI and FLOX, respectively. These regimes are used in Norway and are considered equally effective. These drugs are used as first and second line treatment, where the sequence is determined by patients' response and tolerance of adverse effects.

Cetuximab (Erbix<sup>®</sup>) is a monoclonal antibody targeted at EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), a receptor found on the surface of several types of cancer cells. EGFR signal paths are involved in the regulation of a number of cellular processes, such as cell growth, angiogenesis, metastasis development and rescue of a damaged cell. In Norway the drug is registered for treatment of irinotecan-refractory patients. The recommendation of the Norwegian Gastrointestinal Cancer Group is that treatment with cetuximab in combination with irinotecan may be considered as third-line treatment for patients who have previously been treated with oxaliplatin and who have progressed on irinotecan (alone or as part of a combination). The estimated number of patients with metastatic colorectal cancer eligible for treatment with cetuximab+irinotecan as third line therapy is 70.

Monoclonal antibodies such as cetuximab are costly drugs. According to the Norwegian patient rights law, there should be a reasonable trade-off between treatment costs and health gains to justify funding of the former. The objective of this analysis

is to assess the incremental costs and health effects associated with offering cetuximab as third line treatment to patients with metastatic colorectal cancer. The treatment effect is measured in life years gained as this is a relevant outcome and because there are few good, relevant studies on quality of life effects currently available.

---

## METHODS

---

We have assessed the cost-effectiveness of cetuximab by means of a literature review of Norwegian and international health economic studies of treatment with cetuximab+irinotecan for patients with metastatic colorectal cancer.

A systematic search was conducted for Norwegian and international studies covering cetuximab+irinotecan and bevacizumab, covering relevant electronic databases as well as Nordic HTA websites. The quality of the identified studies was considered on the basis of the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services' checklist for health economic evaluations.

---

## RESULTS

---

Four studies were identified, of which two satisfied the inclusion criteria: A Norwegian study, (Norum) from 2006 and a British study (Starling *et al.*) from 2007. The quality of the two studies was judged to be low (Norum) and medium (Starling *et al.*), respectively. A considerable problem with regard to both studies is the lack of effectiveness data on survival and quality of life based on direct comparisons of cetuximab+irinotecan vs. supportive care or absence of third line treatment. The effectiveness data used in the studies was based on various forms of indirect comparisons. Both studies estimated costs from a health services perspective.

Norum compared treatment with cetuximab+irinotecan with absence of third line treatment and calculated a net benefit in the area of 1.7 to 2 life months gained in terms of median survival. Quality of life data were not reported. The cost per life year gained was estimated to be between 205 536 and 323 040 euro (2005-prices), which amounted to between 1.7 and 2.6 million Norwegian kroner in 2006. In Starling *et al.*, treatment with cetuximab+irinotecan was assessed relative to *active/best supportive care* (ASC/BSC, supportive care which may involve active chemotherapy). The outcome measure was expected average survival, but the study also incorporated quality of life data and calculated the number of quality-adjusted life years (QALYs) gained. The results indicated that treatment with cetuximab+irinotecan was associated with an increase in average survival of 5.3 months, and 0,33 QALYs gained. The cost per life year gained was estimated to 42 975 pounds sterling which corresponds to 508 000<sup>ii</sup> Norwegian kroner (2006-prices).

The cost per QALY gained was somewhat higher, at 57 608 pounds sterling or 681 000 Norwegian kroner (2006-prices).

---

## DISCUSSION

---

The two included studies have common features in that both present health economic models developed from the perspective of the third party payer. Moreover, both were mainly based on the same source of clinical effectiveness estimate, the Cunningham 2004 trial. This clinical trial is nevertheless not particularly suitable as a foundation for health economic evaluations. The reason for this is that the trial comparator arm comprised cetuximab monotherapy, rather than supportive care – or “absence of third line treatment” - which would have been the most relevant comparator in this context. This poses a challenge, which the two studies handle somewhat differently. Norum considers the effectiveness of cetuximab monotherapy to be marginal, and therefore employs the difference between this therapy and cetuximab+irinotecan as his measure of incremental effectiveness. In practice, however, this entails calculating the effectiveness of irinotecan as third line therapy. Starling *et al.*, on the other hand, incorporate data on active/best supportive care from another Cunningham study from 1998, using these as their model comparator. Furthermore, they estimate survival beyond the data reported in the Cunningham 2004 study with the aid of statistical methods. It follows that the benefit of *average survival* reported by Starling *et al.* appears to be larger than the increase in *median survival* reported by Norum.

In the two studies which were not included the authors stated that they did not wish to construct a health economic model when there is a lack of direct evidence with respect to comparing the effectiveness of cetuximab+irinotecan versus ASC/BSC or the absence of third line treatment. One of them, Tappenden *et al.*, instead presents a so-called threshold analysis which showed that the incremental effect required for cetuximab+irinotecan to be deemed cost-effective subject to a UK threshold of 30 000 pounds was at least 0.41 life years gained, or 4.9 months relative to treatment with ASC/BSC. Meanwhile, the effect of ASC/BSC with respect to survival must at most be 0.38 life years/4.6 months for the criterion to be met.

The other study, from Denmark, does not include any such analysis, but estimated the treatment cost associated with cetuximab+irinotecan to 263 289 Danish kroner (NOK 285 000). This may be perceived as a large sum, especially for therapy which may only extend life for a few months. There are nevertheless valid reasons to claim that society’s willingness to pay for such treatment may be higher than for other treatment.

---

## CONCLUSION

---

The evidence base regarding the cost-effectiveness of cetuximab is, at the time of writing, weak, particularly with regard to relevant efficacy data. Treatment with cetuximab+irinotecan as third-line therapy would not be cost-effective in light of suggested thresholds for costs for an extra QALY/year in good health. However, such a view would not account for the notion that societal preferences regarding treatment of this patient group might differ from preference for other interventions. The cost-effectiveness of cetuximab as first- or second line treatment has not been considered here as no health economic evaluations were found for these stages. Further research needs to be conducted with regard to, *inter alia*:

- Clinical trials relevant to health economic evaluations comparing cetuximab with the alternative of best supportive care or no third line therapy.
- The effect derived from cetuximab on quality of life of metastatic colorectal cancer patients.

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, 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](mailto:post@kunnskapssenteret.no)

Full report (pdf): [www.kunnskapssenteret.no](http://www.kunnskapssenteret.no)

---

# Innhold

<b>FORORD</b>	<b>15</b>
<b>ORDLISTE/FORKORTELSER</b>	<b>17</b>
<b>PROBLEMSTILLING</b>	<b>20</b>
<b>INNLEDNING</b>	<b>21</b>
Palliativ kjemoterapi ved metastatisk kolorektalcancer	21
Behandlingsplan og evaluering	23
Økonomi, ressursbruk og potensielt antall pasienter	24
<b>METODE</b>	<b>26</b>
Om helseøkonomiske evalueringer	26
Litteraturgjennomgang	29
<b>RESULTATER</b>	<b>31</b>
Litteraturgjennomgangen	31
<b>DISKUSJON</b>	<b>36</b>
Merode og data	36
Resultater	36
Verdien av behandling ved livets slutt	38
<b>KONKLUSJON</b>	<b>41</b>
oppsummering	41
Behov for videre forskning	42
<b>REFERANSER</b>	<b>43</b>
<b>VEDLEGG</b>	<b>48</b>
Vedlegg 1. Skjema for vurdering av kvalitet, helseøkonomi	48
Vedlegg 2. Vurdering av de inkluderte studiene i gjennomgangen	51
Vedlegg 3. Merck-modellen i tappenden <i>et al.</i>	54



---

# Forord

Helsedirektoratet har bedt Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten om å oppsummere kunnskapsgrunnlaget for bruk av bevacizumab (Avastin®) og cetuximab (Erbix®) ved metastatisk kolorektalcancer.

Vi har delt opp bestillingen i tre deler. Vi utarbeider en delrapport for klinisk effekt og bivirkninger, mens de øvrige to delrapportene tar for seg kostnadseffektivitet (en rapport for hvert preparat). Den ene av disse delrapportene, en modellbasert helseøkonomisk evaluering av bevacizumab ved kolorektalcancer, ble publisert i slutten av 2007 (1).

Rapporten fra 2007 følges nå opp med en oppsummering av publiserte helseøkonomisk evalueringer av cetuximab. Vi har i denne omgang ikke laget noen helseøkonomisk beregningsmodell, da vi innledningsvis i prosjektet ikke identifiserte effektstudier av cetuximab som vi mener er relevante nok til at vi fant det hensiktsmessig å utvikle en slik modell. Vi har i stedet gjennomgått litteraturen, og oppsummert eksisterende publiserte økonomiske evalueringer av bruken av cetuximab mot metastatisk kolorektalcancer.

Funnene i den foreliggende rapporten vil inngå i kunnskapsgrunnlaget ved utarbeidelse av et nasjonalt handlingsprogram for behandling av kolorektalcancer (i regi av Helsedirektoratet).

Vi utførte arbeidet i en intern prosjektgruppe i Kunnskapssenteret, og innhentet informasjon og råd fra spesialister innen helseøkonomi og behandling av kolorektalcancer.

Deler av denne rapporten, særlig omtalen av sykdom og behandlingsforløp, er hentet fra Kunnskapssenterets helseøkonomiske rapport om bevacizumab (1).

Prosjektgruppen har bestått av:

Espen Movik, rådgiver (prosjektleder), Kunnskapssenteret

Vida Hamidi, seniorrådgiver, Kunnskapssenteret

Morten Aaserud, seniorrådgiver, Kunnskapssenteret

Aileen Rae Neilson, senior helseøkonom, Kunnskapssenteret

Intern fagfelle: Kristin Kamilla Linnestad, forsker, Kunnskapssenteret

Ekstern fagfelle: Professor Ivar Sønbo Kristiansen, Institutt for helseledelse og helseøkonomi, Universitetet i Oslo

Ekstern fagfelle: Overlege Svein Dueland, Rikshospitalet HF (Radiumhospitalet)

Forskningsbibliotekar Sigrun Espelien Aasen søkte etter litteratur.

Forskningsleder Marianne Klemp Gjertsen og seniorrådgiver Anita Lyngstadaas (prosjektleder for delrapporten om klinisk nytte av bevacizumab og cetuximab) kom med innspill underveis i arbeidet.

Vi vil takke professor og fagdirektør Jan Norum, Universitetssykehuset Nord-Norge HF, for hjelp. I tillegg vil vi takke overlege dr. med Halfdan Sørbye, Kreftavdelingen, Haukeland Universitetssykehus HF og forsker Eline Aas, Institutt for helseledelse og helseøkonomi, Universitetet i Oslo, for deres bidrag i Kunnskapssenterets helseøkonomiske evaluering av bevacizumab. Disse bidragene er det også trukket veksler på her, siden vi i stor grad bygger på informasjon hentet fra denne rapporten. Kunnskapssenteret står imidlertid alene ansvarlig for bruk av data, samt analyser og konklusjoner presentert her.

Hanne Thürmer  
*Avdelingsdirektør*

Marianne Klemp Gjertsen  
*Forskningsleder*

Espen Movik  
*Rådgiver*  
*prosjektleder*

---

# Ordliste/Forkortelser

**Bolus:** Kortidsinfusjon. Infusjonen i de nordiske regimene < 5 min, i de europeiske < 2 timer

**DKK:** Danske kroner

**Doseintensitet:** Dose per tidsenhet

**EGFR:** Epidermal Growth Factor Receptor, en reseptor som finnes på overflaten av flere typer kreftceller. EGFR-signalveier er involvert i reguleringen av en rekke cellulære prosesser, som cellevekst, angiogenese, metastasering og "redningsprosesser" for en skadet celle.

**5-FU:** 5- fluorouracil

**Femårs overlevelse:** Femårs *observert* overlevelse er sannsynligheten for overlevelse eller andel overlevende, angitt fem år etter at diagnosen er stilt. Denne overlevelsesandel avhenger både av dødeligheten av den gjeldende kreftform og av andre dødsårsaker. Den *relative* overlevelse er forholdet mellom den observerte overlevelse for en gruppe pasienter og den forventede overlevelse for en tilsvarende gruppe personer i befolkningen, som ikke har den gjeldende kreftdiagnose, men forøvrig har samme karakteristika som gruppen av pasienter med hensyn til alder, kjønn og kalendertid på diagnosetidspunktet.

**FLIRI:** Nordisk FLv kombinert med irinotecan. Irinotecan dag 1 og 5-FU/leucovorin dag 1+2 gitt hver 2.uke

**FLOX:** Nordisk FLv kombinert med oxaliplatin. Oxaliplatin dag 1 og 5-FU/leucovorin dag 1+2 gitt hver 2.uke

**FOLFIRI:** Irinotecan dag 1+ fluorouracil dag 1+2 bolus og døgninfusjon dag 1+2 samt leucovorin dag 1+2 gitt hver 2. uke

**FOLFOX:** Oxaliplatin gitt sammen med en kombinasjon av 5-FU/folinat som bolus og 5-FU som langtidsinfusjon over 2 døgn på infusjonspumpe. Det finnes 7 ulike FOLFOX-varianter.

**GBP:** Britiske pund

**ICER (Incremental cost effectiveness ratio):** Forholdet mellom merkostnaden og mereffekten i en helseøkonomisk analyse, der en sammenligner to alternative behandlinger eller tiltak. Mereffekten er forskjellen i effekt mellom de to tiltakene. Merkostnaden er forskjellen i kostnader mellom tiltakene

**IFL:** Irinotecan og bolus 5FU og leucovorin (kalsiumfolinat) gitt ukentlig i 4 uker hver 6 ukers syklus.

**NOK:** Norske kroner

**Nordisk Flv:** 5-FU gitt som bolusinfusjon (<5 min.) kombinert med kalsiumfolinat (leucovorin) etter 20-30 minutter, to påfølgende dager hver 14.dag.

**Progresjon:**

1) Enhver sikker nyttilkommet tumor/metastase eller økning av diameter i indikator-lesjonene, 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.

2) En økning av størrelsen til tumor eller kreftspredning i kroppen.

**QALY (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.

**Response rate:** Andel av pasientene som oppnår en gitt prosentvis reduksjon i tumorstørrelse over en gitt periode

**Tid til progresjon:**

1) Den perioden som regnes vanligvis fra start av behandling (eller fra randomiseringstidspunkt) og frem til sikker progresjon, også for pasienter som ikke oppnår remisjon.

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

**XELOX:** Peroral 5-FU og oxaliplatin

---

# Problemstilling

Mandatet fra Helsedirektoratet innebar en helseøkonomisk evaluering av bruk av cetuximab ved metastatisk kolorektalcancer i Norge. Vi har gjort dette ved å oppsummere publiserte norske og internasjonale studier av kostnadseffektiviteten forbundet med bruk av preparatet for denne indikasjonen.

---

# Innledning

Kolorektalcancer er den nest hyppigst forekommende kreftsykdommen i Norge. I 2006 ble det diagnostisert 3 584 nye tilfeller. Omtrent 18 % av pasientene har metastaser på diagnosetidspunktet, mens ytterligere 20 % vil utvikle metastaser i sykdomsforløpet. Femårsoverlevelsen for pasienter med fjernmetastaser gjennom 1990-tallet har ligget på ca. 10 % ifølge tall fra Kreftregisteret (2).

---

## PALLIATIV KJEMOTERAPI VED METASTATISK KOLOREKTALCANCER

---

Intensjonen ved palliativ (lindrende) kjemoterapi er å utsette progresjon av sykdommen, forlenge levetiden samt å opprettholde en tilfredsstillende livskvalitet. Studier viser at palliativ kjemoterapi vanligvis ikke forringer livskvaliteten, men heller sørger for at denne opprettholdes eller forbedres (3;4). De fleste pasienter med metastaser vil være aktuelle for behandling med palliativ kjemoterapi. Et unntak er pasienter med meget dårlig allmenntilstand. Likeledes kan nyre- og leversvikt sette begrensninger for behandling. 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. Korrigerer man for allmenntilstand og komorbiditet har eldre pasienter like mye nytte av behandling som yngre, og samme grad av bivirkninger (5). Hos de fleste startes behandlingen med kjemoterapi relativt umiddelbart etter at spredning er påvist. Bakgrunnen er at det i en nordisk studie (blant flere andre) er vist en levetidsgevinst ved behandling i asymptomatisk fase sammenlignet med å vente med behandling til pasienten får symptomer (3). Ved tidlig start av kjemoterapi fikk også flere pasienter en bedret livskvalitet. Gjennomsnittlig restlevetid for pasienter med metastatisk kolorektalcancer som behandles med kjemoterapi er i underkant av 2 år. En rekke pasienter lever imidlertid 3-4 år med sin sykdom.

### Førstelinjes kjemoterapi

5-FU og kalsiumfolinat (leucovorin) kombinert med oxaliplatin eller irinotecan er i dag førstelinjebehandling for de fleste pasienter som er yngre enn 75 år (6;7). En rekke ulike regimer av kombinert 5-FU modulert med kalsiumfolinat har vært anvendt. Kalsiumfolinat gir økt binding av 5-FU til målenzymet tymidylat syntase, og derved økt effekt. I Norden har det vært anvendt et regime (Nordisk FLv) med 5-FU

(8;9) gitt som bolusinjeksjon (<5 min.) kombinert med kalsiumfolinat etter 20-30 minutter, to påfølgende dager hver 14. dag (10). Nordisk FLv kombinert med oxaliplatin betegnes FLOX, Nordisk FLv med irinotecan FLIRI (8;9). FOLFOX og FOLFIRI (oxaliplatin eller irinotecan gitt sammen med en kombinasjon av 5-FU/folinat bolus og 5-FU langtidsinfusjon over 2 døgn på infusjonspumpe) er mye brukt ellers i Europa (7). I en nordisk randomisert fase III studie sammenlignet man FLIRI og FOLFIRI, men fant ingen forskjell i tid til progresjon eller overlevelse (11). Et alternativ til FLOX/FOLFOX er kombinasjonen av peroral 5-FU (kapecitabin som er et prodrug<sup>1</sup> til 5-FU) og oxaliplatin, kalt XELOX (12). Effektmessig vurderes 5-FU i kombinasjon med henholdsvis irinotecan og oxaliplatin å være likeverdige, idet begge gir en tid til progresjon på 6-7 mnd og responsrater nær 50 % (13). Kombinasjonsregimene gir lengre levetid og nær doblet responsrate sammenlignet med 5-FU og kalsiumfolinat alene, og ca 90 % av pasientene får en tilbakegang eller stabilisering av sykdommen.

### **Andrelinjes kjemoterapi**

Av pasientene som har gjennomgått førstelinjebehandling, og senere progredierer på denne, vil over halvparten starte andrelinjebehandling. Ved svikt på førstelinjes FLOX/FOLFOX blir vanligvis FLIRI/FOLFIRI vurdert, eventuelt irinotecan monoterapi. Ved svikt på førstelinjebehandling med FLIRI/FOLFIRI bør FLOX/FOLFOX vurderes. Andrelinjes behandling gir en stabilisering av sykdommen hos ca 60 % av pasientene, median tid til progresjon 4-5 mnd og median levetidsforlengelse på ca. 10 mnd (14). Data viser at totaloverlevelsen øker med antall kjemoterapiregimer gitt (15). Det er hovedsakelig dårlig allmenntilstand som er årsak til at pasientene ikke starter andrelinjes behandling (14). Denne gruppen har da en meget kort forventet levetidsforlengelse, med en median på kun 1,7 mnd.

### **Tredjelinjes behandling**

Ved progresjon av kreftsykdommen på andrelinjes behandling kan tredjelinjes behandling med cetuximab (se under) i kombinasjon med irinotecan være aktuelt.

### **Nye behandlingsformer**

En rekke nye antistoffer og tyrosinkinasehemmere, såkalt "targeted agents", testes ut, og det er ventet at det vil komme mange nye preparater de nærmeste årene (16). To av medikamentene er allerede i vanlig klinisk bruk ved metastatisk kolorektal-cancer:

---

<sup>1</sup>Substans som ikke i seg selv er virksom som legemiddel, men som i kroppen omdannes til et aktivt legemiddel", Medisinsk ordbok, Kunnskapsforlaget,



Bevacizumab (Avastin®) er et monoklonalt antistoff rettet mot VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), som er involvert i dannelsen av nye blodårer (angiogenese). Ved å binde seg til VEGF blokkerer bevacizumab bindingen av VEGF til sine reseptorer på overflaten av endotelceller. Bevacizumab er i Norge registrert for behandling i førstelinje i kombinasjon med 5-FU/kalsiumfolinat eller et irinotecan- eller oxaliplatinholdig regime. I tillegg har preparatet markedsføringstillatelse for indikasjonene metastatisk brystkreft, ikke-småcellet lungekreft og nyrekreft (17). Preparatet hadde en total omsetning på 18,2 millioner kroner (apotek innkjøpspriser, AIP) i Norge i 2007 (18).

Cetuximab (Erbix®) er et monoklonalt antistoff rettet mot EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), en reseptor som finnes på overflaten av flere typer kreftceller. EGFR-signalveier er involvert i reguleringen av en rekke cellulære prosesser, som cellevekst, angiogenese, metastasering og "redningsprosesser" for en skadet celle. Cetuximab har sammen med irinotecan gitt responsrate på 20-25% og i tillegg stabilisering av sykdommen hos ca. 25 % av pasienter som har hatt sykdomsprogresjon på standard irinotecanbehandling (19). Median tid til progresjon er vel 4 mnd. Preparatet er i Norge registrert for behandling, i kombinasjon med irinotecan, av pasienter med påvist irinotecanresistens. NGICG's (Norsk Gastrointestinal Cancergruppe) anbefaling er at behandling med cetuximab kombinert med irinotecan kan vurderes som tredjelinjebehandling hos pasienter som tidligere er behandlet med oxaliplatin og som har progresjon på irinotecan (alene eller i kombinasjon). I tillegg er preparatet, i kombinasjon med stråleterapi, indisert til behandling av pasienter med lokalavansert plateepitelkreft i hode- og nakkeregionen (20). Totalomsetningen var på 15,6 millioner kroner AIP i Norge i 2007 (18).

---

## BEHANDLINGSPLAN OG EVALUERING

---

Nytteverdien av en kjemoterapibehandling med tanke på levetidsgevinst måles best ved å måle levetid i ulike behandlingsregimer. Fordi en viss andel av pasientene kan leve i mange år, kan sikre tall fra slike beregninger ikke frambringes før etter mange år fra studiestart. Det er derfor blitt vanlig å vurdere effekt av kreftbehandling ved å beregne forskjeller i tid til progresjon og i median levetidsforlengelse. I henhold til den norske kreftplanen fra 1997 (21) bør det forventes en median levetidsgevinst på  $\geq 3$  mnd før man endrer standardbehandlingen. Tidligere gav man palliativ kjemoterapi til påvist progresjon eller plagsomme bivirkninger. Ved progresjon skiftet man så eventuelt over til et nytt kjemoterapiregime. Enkelte pasienter fikk da svært langvarig behandling. I dag vil mange velge å legge inn en behandlingspause etter 5-6 måneders behandling, for å gi pasienten perioder uten kjemoterapi og bivirkninger. Dette for at pasientene skal oppleve reversering av toksiske bivirkninger av behandlingen og bedre kunne tolerere behandling over tid. Pasienten følges da vanligvis opp med røntgenundersøkelse hver 2.-3. måned og ved ny progresjon kan det være

aktuelt å starte annen type behandling (om pausen har vært kort, noe som tyder på dårlig effekt av gitt behandling) eller samme kjemoterapi som før pausen.

### **Kjemoterapibivirkninger**

Pasientens bivirkninger vurderes hele tiden opp mot en meningsfull livskvalitet. De vanligste bivirkningene av 5-FU er irritasjon av slimhinner med rennende øyne og nese, stomatitt, kvalme og hudtørrhet i hender og føtter. Ulike grader av diaré eller neutropeni kan forekomme, men sjeldent alvorlige infeksjoner. Irinotecan kan gi diaré, benmargspåvirkning og ofte hårtap. Oxaliplatin gir benmargspåvirkning, overfølsomhet for kulde og en kumulativ perifer nevrotositet som vanligvis gjør behandling utover 6 mnd. vanskelig. Nevropatien er som oftest reversibel, selv om den kan innebære relativt langvarige plager for mange pasienter. Irinotecan, fluorouracil og oxaliplatin kan gi toksisk leverpåvirkning (minst risiko ved oxaliplatin) og redusert leverfunksjon (22). Bevacizumab kan gi bivirkninger som hypertensjon og proteinuri. De mest alvorlige bivirkninger er tarmperforasjon og tromboemboliske komplikasjoner som hjerneslag og akutt hjerteinfarkt. Tarmperforasjoner forekommer i 1-3 % av pasientene og kan oppstå i alle deler av tarmtraktus. Når det gjelder økt risiko for tromboemboliske komplikasjoner er det særlig pasienter over 65 år med tidligere arteriell tromboemboli som er utsatt. I de siste rapporter er risikoen for tromboemboliske komplikasjoner 2-3 % (23). Cetuximab gir hos de fleste pasientene et aknelignende (kviselignende) utslett som kan være plagsomt. Symptomgivende hypomagnesemi kan oppstå. For en oversikt over øvrige bivirkninger viser vi til Kunnskapssenterets oppsummering av effekt og sikkerhet av bevacizumab og cetuximab (24).

---

## **ØKONOMI, RESSURSBRUK OG POTENSIELT ANTALL PASIENTER**

---

Monoklonale antistoffer, som bevacizumab og cetuximab, er kostbare legemidler. Pasientrettighetsloven tilsier at en slik behandling bare kan forsvares dersom denne kostnaden står i et rimelig forhold til effekten (er "kostnadseffektiv"). Hensikten med denne oppsummeringen er å identifisere, vurdere og sammenfatte studier som sammenstiller merkostnader og mereffekt ved cetuximab i kombinasjon med irinotecan sammenlignet med standard symptomlindrende behandling i tredje linje ved metastatisk kolorektalcancer. Dette for å gi beslutningstakere grunnlag for å vurdere om behandlingen kan anses å være kostnadseffektiv.

Som tilfellet var med bevacizumab, vet vi heller ikke eksakt hvor mange pasienter som er aktuelle for behandling med cetuximab ved kolorektalcancer i Norge. Vi kan imidlertid gjengi et anslag fra en foreløpig upublisert rapport utarbeidet av en arbeidsgruppe for metastatisk kolorektalcancer nedsatt av Helsedirektoratet. Arbeidsgruppen har delt pasientgruppen etter alder som vist i tabell 1, og har ikke satt noen

øvre aldersgrense for behandling. Gruppen påpeker imidlertid at andelen erfaringsmessig blir mindre med økende alder. Det antas at 20 % av pasientene som tilbys førstelinje kjemoterapi vil være aktuelle for tredjelinjebehandling basert på allmentilstand, mens det vil være svært få aktuelle pasienter over 80 år. Nyere studier (25-27) har vist at KRAS-mutasjoner indikerer mangel på respons. Andelen pasienter med slike mutasjoner vil kunne variere, men arbeidsgruppen har tatt utgangspunkt i 40 %. Dermed blir arbeidsgruppens anslag for antall pasienter aktuelle for behandling med cetuximab+irinotecan i tredjelinje 70.

Tabell 1. Anslag over antall pasienter aktuelle for behandling med cetuximab for metastatisk kolorektalcancer

<b>Alder</b>	<b>Antall med primærdiagnose*.</b>	<b>Antall med metastaser. (50%)</b>	<b>1.linje kjemoterapi. Estimat</b>	<b>1.linje antistoffer. Estimat</b>	<b>3.linje antistoffer. Korrig for KRAS. Estimat</b>
<50	178	89	72 (80%)	57 (80%)	10
50-59	403	202	141 (70%)	99 (70%)	17
60-69	804	402	241 (60%)	120 (50%)	30
70-79	1095	548	219 (40%)	44 (20%)	13
>80	1104	552	28 (5%)	0	0
<b>Totalt</b>	<b>3584</b>	<b>1792</b>	<b>700</b>	<b>320</b>	<b>70</b>

\* Eksakte tall fra Kreftregisteret

For et annet perspektiv kan vi vise til en rapport fra den danske Sundhedsstyrelsen fra 2006 (28). I følge denne rapporten blir ca. 850 pasienter i Danmark årlig tilbudt førstelinjebehandling med kjemoterapi for metastatisk kolorektalcancer (av et årlig antall nye tilfeller på 900). En kombinasjon av irinotecan og cetuximab blir anslagsvis tilbudt som andre- eller tredjelinjebehandling til 150 stykker, med de samme forutsetningene om god allmentilstand som i Norge. Rapporten indikerer at det ikke finnes et nøyaktig anslag over antallet pasienter som mottar tredjelinjebehandling.

---

# Metode

I denne rapporten har vi vurdert kostnadseffektiviteten av cetuximab ved hjelp av en litteraturgjennomgang av publiserte norske og internasjonale kostnadseffektivitetsstudier av cetuximab ved metastatisk kolorektalcancer. Vi har valgt å ikke utvikle en egen helseøkonomisk modell. Dette fordi vi, i samarbeid med utredningsgruppen for prosjektet om kliniske effektoppsummering (24) ikke identifiserte publiserte, randomiserte studier av cetuximab i kombinasjon med irinotecan sammenlignet med symptomlindrende behandling ("best supportive care") i tredje linje. Denne behandlingen er den relevante sammenlikningen for norsk praksis/indikasjon. I en sentral studie (brukt i flere helseøkonomiske evalueringer) sammenlignes cetuximab+irinotecan med cetuximab alene (19), noe som ikke var relevant sammenlikning i en norsk sammenheng.

Vi vil presentere metoden for litteraturgjennomgangen senere i dette kapitlet. Først vil vi gi en kort innføring i helseøkonomiske evalueringer.

---

## OM HELSEØKONOMISKE EVALUERINGER

---

### Prioriteringskriterier

Beslutningstakere i helsevesenet bruker flere kriterier når de prioriterer mellom ulike tiltak. Lønning II-utvalget (29) anbefalte blant annet alvorlighetsgrad av sykdom og forventet behandlingseffekt som kriterier, og at tiltakets kostnader bør stå i et rimelig forhold til effekten som oppnås.

Pasientrettighetsloven trådte i kraft i 1997 (30) og fastslår at pasienten har rett til nødvendig helsehjelp fra kommune- og spesialisthelsetjenesten under den forutsetning at "pasienten kan ha forventet nytte av helsehjelpen, og at kostnadene står i rimelig forhold til tiltakets effekt" (§2-1).

Prioriteringsforskriften fra 2001 (31) utdyper at pasienten har rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten når

1. Pasienten har et visst prognosetap med hensyn til levetid eller ikke ubetydelig nedsatt livskvalitet dersom helsehjelpen utsettes.

2. Pasienten kan ha forventet nytte av helsehjelpen.
3. De forventede kostnadene står i rimelig forhold til tiltakets effekt.

Helseøkonomiske evalueringer av tiltak gir beslutningstaker informasjon om størrelsesforholdet mellom ressursbruk og gevinst ved å sammenstille anslag på kostnader og effekter knyttet til tiltaket.

## Evalueringsformer

I helseøkonomiske evalueringer sammenligner man ofte to tiltak eller behandlinger/behandlingsforløp. Som regel sammenlignes ny behandling med eksisterende/standard behandling. Forskjellen på antatt helseeffekt og på antatte kostnader mellom de to behandlingene beregnes. Deretter ser en på hvordan merkostnadene ved ny behandling står i forhold til mereffekten.

En skiller mellom ulike typer helseøkonomiske evalueringer.

Dersom helseeffekten eller nytten av tiltaket måles i penger, kalles analysen *kostnad-nytte-analyse*. Fordelen med en slik analyse er at tiltaket lettere kan vurderes opp mot tiltak i sektorer utenfor helsetjenesten - i og med effektene måles med et generelt mål: penger. Ulempen er blant annet betydelige metodiske problemer i å måle folks "sanne verdsetting" gjennom deres betalingsvilje. Dessuten er betalingsviljen avhengig av betalingssevne, noe som reiser fordelingspolitiske spørsmål.

Dersom effekten måles i helseenheter - som vunne leveår, unngåtte dødsfall eller symptomfrie dager – snakker vi om en *kostnad-effekt-analyse*. De fleste helseøkonomiske evalueringene er av denne typen.

En variant av kostnad-effekt-analyse er *cost-utility-analyse*. Her måles helseeffekten med såkalte kvalitetsjusterte leveår (quality-adjusted life years, QALYs). Fordelen med en slik analyse er at en får kombinert effekten på levetid og livskvalitet i ett mål. Dette gjør det lettere å sammenligne tiltak på tvers i helsesektoren. Ulempen er blant annet at det kan være vanskelig å måle livskvalitet og finne gode data for et tiltaks virkning på helserelatert livskvalitet.

Analysene kan også variere med hensyn til hvilke kostnader som inngår i dem. Dette avhenger av hvilket *perspektiv* som analysen gjelder for, og tilgangen på kostnadsdata. Hvis analysen har et helsetjenesteperspektiv tar en kun med kostnadene for helsesektoren.

Hvis analysen har et bredt samfunnsøkonomisk perspektiv, er målet å inkludere virkninger på kostnader og ressursbruk også utenfor helsesektoren, som for eksempel pasienter, pårørende, og for arbeidslivet generelt.

Ofte gjør man helseøkonomiske evalueringer ved å lage og bruke helseøkonomiske beregningsmodeller. I modellene legger man inn antakelser om behandlingsforløp med tilhørende ressursbruk og kostnader, samt antatte virkninger av behandling, med tilhørende ressursbruk og kostnader. Modeller benyttes ofte fordi kliniske stu-

dier ikke gir nok data til å dekke hele den aktuelle helseøkonomiske problemstillingen. Studiene måler ofte kun helseeffekter på kort sikt, de måler ofte ikke ressursbruk, de er ofte gjort i andre land enn landet vi vil gjøre analyse for, osv.

For å lage slike modeller trenger man imidlertid relevante effektdata, det vil si data som antyder hva som skjer med pasientene dersom de får intervensjonen og hva som kan forventes å skje dersom de ikke gjør det. Vi anser at de kliniske studiene som er gjennomført til nå ikke er tilstrekkelig relevante i så måte til å rettferdiggjøre en egen heleøkonomisk beregningsmodell for Norge.

Usikkerhet i modellanalysene kan skyldes usikkerhet i effektdata, usikre ressurs- og kostnadsdata, usikkerhet i antakelsene om behandlingsforløp m.m. Usikkerheten i analysene og dermed også i konklusjonene kan belyses ved følsomhetsanalyser (sensitivitetsanalyser). I enveis eller flerveis følsomhetsanalyser varierer man antakelser og verdier på en eller flere sentrale variable i modellen ad gangen, og ser hvordan dette slår ut på resultatene. En ser hvor følsomme eller robuste resultatene er i forhold til, f.eks. anslag på helseeffekt, legemiddelkostnad osv.

### **Terskelverdier for kostnadseffektivitet**

Norge har ikke etablert en konsensus rundt en terskelverdi for hva man betrakter som kostnadseffektivt, dvs. hvor mye man er villig til å betale for et vunnet leveår eller et vunnet kvalitetsjustert leveår. Det er heller ikke klart om en slik grense skal vurderes fra et helsetjenesteperspektiv eller et samfunnsøkonomisk perspektiv. Kristiansen *et al.* (32) refererer til ulike pragmatiske grenser som har vært foreslått til bruk i hverdagens prioriteringsdiskusjoner. Kristiansen *et al.* tolker Finansdepartementets *Veileder for samfunnsøkonomiske analyser* (33) dit hen at departementet anbefaler en grense på minst 425 000 2005-kroner som verdi på et leveår. Verdensbanken har forelått bruttonasjonalprodukt (BNP) per innbygger som pragmatisk grense for verdien av vunne leveår. I Norge var BNP per innbygger 412 000 kr i 2005 (34). I USA har ofte USD 50 000 (270 000 kr) per vunnet QALY ("et godt leveår") vært brukt som grense for hva som anses å være kostnadseffektivt (35). National Institute of Clinical Excellence (NICE) i England har operert med 20000-30000 pund (220 000 – 330 000 kr) som grenser (36). I Norge ble en rapport publisert av Helsedirektoratet i slutten av 2007 (37) der det framgår at samfunnets verdsetting av et statistisk leveår - og dermed et år med full helse/QALY - ligger i intervallet mellom 300 000 og 1 million kroner. Som et "beste anslag" har man foreslått NOK 500 000. Dette gjelder imidlertid sektorovergripende nyttekostnadsanalyser. Helsedirektoratet presiserer at dette ikke er å anse som en "terskelverdi" for anvendelse relatert til kostnadseffektivitetsanalyser i helsesektoren, og at en slik tilnærming ikke kan anvendes på dette området før det er utarbeidet klare og allment aksepterte retningslinjer

---

## LITTERATURGJENNOMGANG

---

Vi foretok en gjennomgang av litteratur om kostnadseffektiviteten av cetuximab ved metastatisk kolorektalcancer, slik Kunnskapssenteret tidligere har gjort for bevacizumab (1). Vi utførte et systematisk søk etter norske og internasjonale studier i databaser som er gjengitt nedenfor. Søkestrategien var felles for begge de helseøkonomiske delrapportene om bevacizumab og cetuximab.

I vår gjennomgang av litteratur inkluderte vi studier som tilfredsstilte følgende forhåndsspesifiserte inklusjonskriterier:

- Populasjon:** Kolorektalcancer-pasienter med metastatisk sykdom (mCRC stadium IV). Vi ville inkludere både pasienter som tidligere er ubehandlet for metastatisk kolorektalcancer, såkalt førstelinjebehandling, og pasienter som tidligere er behandlet for metastatisk kolorektalcancer, såkalt andre- og senere linjebehandling
- Intervensjon:** Cetuximab i kombinasjonsbehandling av metastatisk kolorektalcancer
- Studiedesign:** Alle empiriske økonomiske evalueringer, dvs. analyser der kostnader ble sammenholdt med helseeffekt. Vi ville således inkludere følgende type analyser: Kostnadseffektivitetsanalyse, cost-utility-analyse og kostnad-nytte-analyse (cost-benefit analysis).
- Endepunkt:** Kostnader per vunnet leveår  
Kostnader per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Vi søkte i databaser etter empiriske økonomiske studier med studiedesign og søketermer for populasjon og intervensjon beskrevet i inklusjonskriteriene over. I tillegg spurte vi den norske representanten for produsenten av legemiddelet om å sende oss relevant tilleggsdokumentasjon.

Vi søkte i følgende databaser:

MEDLINE, EMBASE, COCHRANE LIBRARY, National Health Service Centre for reviews and Dissemination (NHS CRD), Health Economic Evaluations Database (HEED). I tillegg søkte vi på nordiske HTA-nettsider. Vi begrenset søket til artikler på engelsk eller skandinavisk, eller artikler på andre språk, men med engelsk sammendrag.

Søket ble gjort av forskningsbibliotekar i samarbeid med hovedforfatter av delrapporten om bevacizumab (1). To forfattere vurderte relevansen av treffene som ble gjort i søket, og bestemte artikler som skulle innhentes i full tekst. De to forfatterne

avgjorde hvilke artikler vi skulle inkludere, basert på inklusjonskriteriene spesifisert over. Deretter vurderte to forfattere kvaliteten på de inkluderte studiene og samlet inn data fra studiene. Til dette brukte forfatterne Kunnskapssenterets sjekklister for vurdering av helseøkonomiske evalueringer (38) (se vedlegg 1).

På hvert av trinnene beskrevet over gjorde to forfattere vurderingene uavhengig av hverandre, for så å diskutere vurderingene med hverandre etterpå og komme fram til enighet om avgjørelser.



---

# Resultater

---

## LITTERATURGJENNOMGANGEN

---

### Identifisering av litteratur

En forskningsbibliotekar utførte litteratursøket 21. september 2007. Søket gav 45 referanser. Resultatene for bevacizumab er gjengitt i Kunnskapssenterets helseøkonomiske evaluering av dette preparatet(1). Når det gjelder cetuximab, innhentet vi fire av disse referansene (39-42) i fulltekst. To studier oppfylte inklusjonskriteriene (39;40). Vi mottok ingen studier fra produsenten (Merck) utover dem vi allerede hadde.

### Ekskluderte studier

I de to studiene som ikke ble inkludert, var grunnen at de ikke presenterte resultater av en økonomisk evaluering som en kostnad/nyttebrøk (ICER). I disse studiene het det at man ikke ønsket å lage noen helseøkonomisk modell i mangel av direkte sammenligning av cetuximab+irinotecan og ASC/BSC eller fravær av tredjelinjebehandling. Siden det er relativt få studier som tar for seg de økonomiske aspektene ved bruk av cetuximab kan det være nyttig bakgrunnsinformasjon å finne også i de ekskluderte studiene. Vi har derfor valgt å referere fra dem i diskusjonskapitlet.

### Inkluderte studier

De to inkluderte artiklene var fra Norge og Storbritannia. Skjemaer med vår vurdering av disse artiklene er i vedlegg 2. Under følger en kort beskrivelse og vurdering av studiene.

#### ***Norum 2006 (39)***

***Om studien:*** Norums studie var en modellbasert helseøkonomisk evaluering av cetuximab i kombinasjon med irinotecan for pasienter med metastatisk kolorektalcancer. Analysens perspektiv var den finansierende tredjeparts.

**Intervensjon og komparator:** Cetuximab+irinotecan som tredjelinjebehandling sammenlignet med fravær av tredjelinjebehandling

### **Beskrivelse av anvendte metoder og utfall**

**Modell:** En helseøkonomisk beregningsmodell ble laget i Microsoft Excel.

**Utfall:** Forfatteren har hentet data fra flere studier, men i all hovedsak ble effektdata, vunne leveår (life years gained), basert på resultater fra den randomiserte - men ikke blindede - kliniske studien Cunningham *et al.* (19). Helserelatert livskvalitet var ikke et endepunkt her. I studien sammenlignes cetuximab i kombinasjon med irinotecan med cetuximab monoterapi. Det vil si at Norum bruker effektestimater fra en studie der komparator (cetuximab monoterapi) ikke er den ønskede (fravær av tredjelinjebehandling).

**Kostnader:** Studiens kostnadsdata ble samlet inn i Norge, men resultatene er gjengitt i euro i den publiserte studien<sup>2</sup>. Kostnadene var knyttet til anskaffelse og administrasjon av legemidler, vurdering av EGFR-status, foruten sykehusinnleggelser og polikliniske konsultasjoner. Kun inkrementelle kostnader ble beregnet, det vil si kostnadene forbundet med behandling av pasienter i tredjelinjebehandling i forhold til kostnader ved fravær av behandling i dette stadiet. Perspektivet var som nevnt finansierende tredjeparts, og indirekte kostnader ble dermed ikke inkludert. Dette ble begrunnet med at pasienter med denne kreftformen som oftest mottar sykepenger og sjelden returnerer til arbeidslivet, uansett hvilket av de aktuelle behandlingene de måtte få.

### **Resultater**

Den inkrementelle mereffekten ble anslått til 1,7-2,0 måneders *median* levetidsforlengelse, som kan forventes med en kombinasjonsbehandling med cetuximab+irinotecan utover levetidsforlengelse forbundet med tidligere kjemoterapi. De økte kostnadene ble anslått til å utgjøre i størrelsesorden 34 256 til 45 764 euro (2005-priser), tilsvarende NOK 308 000 og 412 000 (2006-kroner) per pasient. Norum anslo at legemiddelkostnader utgjorde ca. 90 % av denne summen. Kostnad per vunnet leveår ble dermed på mellom euro 205 536 og 323 040, som tilsvarer NOK 1 850 000 og 2 900 000 (2006-kroner). Flere sensitivitetsanalyser ble gjennomført, blant annet med hensyn til forventet levetidsforlengelse samt legemiddelpris, som viste seg å være de variable med størst innflytelse på resultatet.

Vi har vurdert studiekvaliteten til lav. Studien framstår som inkonsistent med hensyn til hva cetuximab+irinotecan skal sammenlignes med (komparatoren). I studien heter det at man sammenligner med fravær av tredjelinjebehandling, men i modellberegningen av mereffekt er det effekten av cetuximab monoterapi som brukes som komparator. I praksis innebærer dette at cetuximab monoterapi i Norums analyse anses for å ha en neglisjerbar effekt.. For øvrig har vi gjengitt flere detaljer kilden for

---

<sup>2</sup> Vekslingskursen 8,78 NOK per euro er anvendt.

primærkilden for effektdata, Cunningham 2004 (19) nedenfor, da denne studien er sentral i både Norums og Starlings analyser.

### ***Starling 2007 (40)***

**Om studien:** Studien var en modellbasert helseøkonomisk evaluering utført i Royal Marsden Hospital, Sulton, Surrey i UK. Evalueringen gjaldt tredjelinjehandling av en gjennomsnittspasient med metastaserende kolorektalcancer som har progrediert på tidligere behandlingsregimer med kjemoterapi. Studien ble utført fra perspektivet til en tredjepartsbetaler, og kun helsetjenestekostnader ble inkludert. Totalkostnadene for denne sektoren ble beregnet for de ulike behandlingsstrategiene.

**Intervensjon og komparator:** Det ble foretatt en hovedsammenlikning: cetuximab i kombinasjon med irinotecan sammenliknet med ASC/BSC (Active/Best supportive care).

### ***Beskrivelse av anvendte metoder og utfall***

**Modell:** En helseøkonomisk beregningsmodell ble brukt til å estimere helseeffekter og kostnader over pasientens gjenstående livslengde.

**Utfall:** Utfallsmålet var leveår og kvalitetsjusterte leveår (QALYs). Anslag på vunne leveår ble basert på to randomiserte studier. Effektestimatene fra disse to studiene ble kombinert i en indirekte sammenlikning. En av studiene er den eneste relevante studien gjennomført som randomisert kontrollert forsøk, Cunningham 2004 (19). I studien sammenlignes cetuximab i kombinasjon med irinotecan med cetuximab monoterapi. Den andre studien, Cunningham, 1998, sammenlikner irinotecan monoterapi med supportive care i andrelinjehandling (4). Levetidsforlengelse utover det som er oppgitt i Cunningham 2004 er anslått ved hjelp av statistiske beregninger.

Siden helserelevanter livskvalitet ikke var et endepunkt i Cunninghams studien (19) ble livskvalitetsdata hentet fra en klinisk studie av cetuximab pluss irinotecan (MABEL studien). Den studien (upublisert, gjengitt Tappenden et al. (41)) samlet nytteverdier fra 125 pasienter ved bruk av EQ-5D.

**Kostnader:** Kostnadene omfattet legemidler og administrasjon av legemidler, besøk på poliklinikkpsykehusinnleggelse, CT-scanning og laboratorietjenester. Indirekte kostnader ble ikke tatt med i beregningen.

**Diskontering:** Gevinster og kostnader (43) ble diskontert med 3,5 %, i tråd med NICE sine retningslinjer.

### ***Resultater***

I hovedscenariet var resultatene slik:

- Vunne leveår var 0,4398, eller 5,3 måneder per pasient
- Vunne kvalitetsjusterte leveår var 0,3281 per pasient
- Kostnad per vunnet leveår: GBP 42 975<sup>3</sup>, som tilsvarer NOK 508 000 (2006- kroner)
- Kostnad per vunnet QALY: GBP 57 608, som tilsvarer NOK 681 000 (2006- kroner)

Den inkrementelle kostnadseffektivitetsraten til cetuximab+irinotecan sammenlignet med active/best supportive care (ASC/BSC) var relativt høyere enn foreslåtte grenser for kostnadseffektivitet i Storbritannia.

Forfatterne har gjort følsomhetsanalyser der de endret forutsetninger om anslag på variable data. Analysene viste at kostnaden per vunnet leveår var mest avhengig av anslaget for helseeffekt og prisen på cetuximab.

Vi har vurdert studiekvaliteten til middels da studien har noen begrensninger, heriblant at: Anslaget for vunne leveår var basert på Cunningham 2004 (19), hvis begrensninger er skissert nedenfor. Komparatordata ble imidlertid hentet fra en annen Cunningham studie fra 1998 (4) som omfattet andrelinjebehandling. Det påpekes dessuten av Centre for Reviews and Disseminations NHS Health Economic Evaluations Database (43) at mulig heterogenitet i de kliniske studiene ikke var drøftet

### ***Evalueringens hovedkilde for effektdata: Cunningham 2004 (19)***

Studien av Cunningham *et al* (19) er en sentral studie som er brukt i flere helseøkonomiske evalueringer, og som samtidig utgjorde det primære grunnlaget for den europeiske legemiddelmyndigheten EMEAs godkjenning av cetuximab.

I denne randomiserte, men ikke blindete, kliniske studien (med 326 pasienter) er cetuximab monoterapi sammenlignet med cetuximab i kombinasjon med irinotecan blant irinotecan-resistente pasienter med metastatisk kolorektalcancer. For de pasientene som mottok cetuximab monoterapi og viste progresjon, var det mulighet for å skifte til cetuximab i kombinasjon med irinotecan (cross over). Blant de 111 pasientene som mottok cetuximab monoterapi skiftet 56 (sv. til 50,5 %) til kombinasjonsterapi, noe som kunne påvirke resultatene for monoterapi behandlingen.

Målet med studien var å evaluere effekten av cetuximab i irinotecan-resistente pasienter. Resultatene fra denne studien viste ingen signifikant forskjell i median levetid mellom de to gruppene (8,6 måneder vs. 6,9 måneder,  $p=0,48$ ). Studien var et fase

---

<sup>3</sup> Årstallet for kostnader er ikke rapportert i Starlings studien. Vi antar at årstallet er det samme som innleverlingsår for artikkelen. Vekslingskursen 11,814 NOK per GBP er anvendt.

II-forsøk, og det bør nevnes at den fra starten av ikke var designet for å påvise en signifikant forskjell i levetid. I Kunnskapssenterets kommende kliniske rapport om bevacizumab og cetuximab blir kvaliteten til denne studien betegnet som middels. Vi henviser for øvrig til denne rapporten for en mer detaljert gjennomgang av denne og andre cetuximab-studier.

---

# Diskusjon

---

## METODE OG DATA

---

Vi identifiserte ikke tilstrekkelig relevante randomiserte effektstudier av cetuximab i kombinasjon med irinotecan sammenliknet med symptomlindrende behandling ("best supportive care") i tredje linje til å kunne utarbeide en helseøkonomisk modell. Derfor har vi vurdert kostnadseffektiviteten av cetuximab ved hjelp av en litteraturgjennomgang av norske og internasjonale kostnadseffektivitetsstudier av cetuximab ved metastatisk kolorektalcancer. Det er ikke dermed sagt at slike modeller ikke kan lages i fremtiden. I Tappenden *et al.* (41) ble det blant annet informert om en pågående klinisk studie, som siden ble publisert i 2007. Dette var en studie av Jonker *et al.* (44) om cetuximab monoterapi sammenliknet med BSC i andre- og tredje linjebehandling. Differansen i median levetidsforlengelse mellom gruppene var på 1,5 måneder (cetuximab 6,1 mnd, BSC 4,6 mnd). Denne studien kan eventuelt nyttes som utgangspunkt for indirekte sammenligning i kombinasjon med for eksempel Cunningham 2004 (19). Ikke desto mindre kan forskjell i definisjonen og effekten av komparatoren bli en usikkerhetsfaktor i en slik sammenligning. I Cunningham 1998 (4) var effekten av BSC 6,5 måneders median levetidsforlengelse, mens den i Jonker 2007 (44) var på kun 4,6 måneder. Denne studien kommer for sent til at vi har hatt mulighet til å utvikle en helseøkonomisk modell basert på indirekte sammenligninger i denne omgang.

---

## RESULTATER

---

I litteratursøket ble det funnet fire studier (40-42;45), hvorav to; Norum (39) fra Norge og Starling *et al.* (40) fra Storbritannia, ble inkludert i litteraturgjennomgangen. Begge tok utgangspunkt i effektestimaterne fra Cunningham *et al.* (19) som sammenliknet cetuximab i kombinasjon med irinotecan med cetuximab alene. Analysens perspektiv var den finansierende tredjeparts i begge studiene.

I Norum-studien ble den forventede inkrementelle effekten av kombinasjonsbehandling med cetuximab+irinotecan anslått til 1,7 - 2,0 måneders median levetidsforlengelse. I Starling *et al.* studien ble det imidlertid anslått at pasientene i gjennomsnitt lever 5,3 måneder (diskontert) lengre med cetuximab i kombinasjon med irinotecan sammenliknet med ASC/BSC.

Kostnader per vunnet leveår i Norums studie ble anslått til å utgjøre i størrelsesorden euro 205 536 til 323 040 (2005-kroner), som tilsvarer NOK 1 850 000 og 2 900 000 (2006-kroner). I Starling *et al.* studien er kostnaden per vunnet leveår beregnet til GBP 42 975 (NOK 508 000, 2006). Sensitivitetsanalysen i begge studiene viste at kostnaden per vunnet leveår er mest avhengig av anslaget for helseeffekten og prisen på cetuximab.

### **Begrensninger**

Kunnskapsgrunnlaget for å vurdere kostnadseffektiviteten til cetuximab i kombinasjon med irinotecan i tredjelinjebehandling kan, på bakgrunn av studiene vi har gjennomgått, sies å være tynt. Studiene antyder stor variasjon i kostnad per vunnet leveår med bakgrunn i forskjellige metoder for beregning av levetidsforlengelse (median i Norum og gjennomsnitt i Starling) og ikke minst forskjellige komparatorer. Dette til tross for at det i hovedsak var den samme kliniske studien som lå til grunn for begge analysene (19).

### **Øvrige studier**

Som tidligere nevnt ble to studier funnet (41;42), men utelatt fra litteraturgjennomgangen. Grunnen til dette er at vi ikke anser dem for å være genuine økonomiske evalueringer i den forstand at de sammenligner alternative strategier og presenterer et resultat i form av kostnad per gevinstenhet. Den ene studien, Tappenden *et al.* (41) fra Storbritannia, refererer riktignok til en modellbasert analyse laget for NICE av Merck, som produserer cetuximab, men i og med at denne ikke finnes som selvstendig publikasjon har vi ikke valgt å inkludere den i vår gjennomgang. En kort redegjørelse for denne er likevel gitt i vedlegg 3.

Tappenden *et al.* avsto fra å lage en egen helseøkonomisk modell, med den begrunnelse at det ikke finnes direkte sammenligninger av cetuximab+irinotecan vs ASC/BSC som viser forskjeller i levetidsforlengelse og livskvalitet. Isteden presenterer forfatterne en såkalt terskelanalyse. En slik analyse innebærer at man har regnet seg fram til hvor stor mereeffekt cetuximab+irinotecan bør ha for at man skal komme under en kostnad på 30 000 britiske pund per vunnet leveår i forhold til ASC/BSC. Forutsatt at man bare regner med pasienter som responderer etter seks uker (se såkalt "continuation rule" beskrevet i Merck modellen i vedlegg 3) finner man at mereffekten må være på minst 0,41 leveår, det vil si 4,9 måneder i forhold til ASC/BSC. Samtidig må effekten av ASC/BSC med hensyn til levetidsforlengelse *maksimalt* være på 0,38 leveår/4,6 måneder for å tilfredsstille kravet. Dette gjelder i andrelinjebehandling og utover.

Den andre studien som ble funnet, men ikke inkludert, var laget av den danske Sundhedsstyrelsen i 2006 (28). I denne studien het det, som i Tappenden *et al.*, at ingen tidligere publiserte studier viser levetidsgevinst ved cetuximab i kombina-

sjonsbehandling mot en kontrollgruppe som ikke får tredjelinjebehandling. Derfor mente man at det prinsipielt ikke var mulig å vurdere kostnadseffektiviteten ved behandlingen, og kostnad per vunnet leveår ble ikke estimert. I den danske studie ble det oppgitt et kostnadsoverslag per pasient som omfattet legemidler, herunder administrasjon, besøk på poliklinikk, CT-scanning, laboratorietjenester og behandling av bivirkninger. Totalkostnaden for 150 pasienter per år ble anslått til DKK 39,5 millioner (NOK 42,6 millioner, 2006) fra ststedet til den finansierende tredjepart, kostnad per pasient var DKK 263 289 (NOK 285 000, 2006). Dette er i samme størrelsesforhold som legemiddelkostnadene for cetuximab+irinotecan per pasient i Norge anslått av Norum (39) på mellom NOK 270 000 og 360 000.

### **Livskvalitet**

Den såkalte MABEL-studien (delvis publiserte studier gjengitt i Tappenden *et al.* (41) ) som var en klinisk studie av cetuximab+irinotecan for irinotecan-resistente pasienter med metastatisk kolorektalcancer. Studien var "enarmet", det vil si uten kontrollgruppe. Et av utfallsmålene i studien var livskvalitet, målt på EQ-5D, som ble brukt som underlagsmateriale av Starling og Merck. Livskvalitetsvekten i studien var 0,73 ved baseline, og endret seg ikke vesentlig i løpet av 24 ukers oppfølging. Dette kan tyde på at behandling med cetuximab+irinotecan i alle fall ikke *reduserer* pasienters livskvalitet på grunn av bivirkninger. Måleinstrumentet EQ-5D er ikke desto mindre svært grovmasket, og man kan stille spørsmål ved om det er sensitivt nok til å fange opp endringer knyttet til kjemoterapi for pasienter i denne gruppen (41).

---

## **VERDIEN AV BEHANDLING VED LIVETS SLUTT**

---

Hensikten med økonomisk evaluering er å gi beslutningstagere grunnlag for å treffe beslutninger om prioritering som gir mest mulig helse innenfor knappe helsebudsjetter gitt de preferanser befolkningen har. I en rapport publisert av Helsedirektoratet (37) har man foreslått at terskelen for kostnader for å oppnå et godt leveår/QALY ekstra, bør ligge på NOK 500 000 i Norge. Fastsettelsen av denne grensen skal være et hjelpemiddel i prioriteringen av offentlige tiltak i Norge, også utover helsesektoren. I forhold til denne terskelen synes ikke cetuximab+irinotecan å være kostnadseffektivt på bakgrunn av de to studiene vi har gjennomgått.

I delrapporten om bevacizumab (1) ble det henvist til minst to typer preferanser som kan påvirke prioriteringen: preferanser for sykdommer som bør få ressurser og preferanser for fordeling av effekt blant de aktuelle pasientgrupper. En median levetid på 2-3 måneder tilsier at halvparten av pasientene vil leve enda lenger. I en studie av et representativt utvalg av dansker fant man at folk verdsetter en behandling høyere når noen få får en stor effekt enn når alle får en marginal effekt (46). Respondentene skulle her verdsette en hjertebehandling. Det er rimelig å tenke seg at lignende pre-



feranser er tilstede for kreftbehandling uten at vi kjenner til studier som kan bekrefte dette.

Det er velkjent at ulike sykdommer oppfattes på ulik måte i ulike tidsperioder. Mens tuberkulose ("tæring") i tidligere tider var en spesielt fryktet sykdom, er kreft muligens den mest fryktede sykdom i vår tid (47). Det kan tenkes at slike tids- og kulturbestemte oppfatninger påvirker verdsetting av behandlingseffekter. Man kunne for eksempel tenke seg at befolkningen, alt annet likt, verdsetter effektene av kreftbehandling høyere enn effekten av behandling av andre sykdommer. Dersom slike preferanser er til stede, skulle kreftbehandling, alt annet likt, prioriteres høyere.

Nord (48) og Olsen & Dolan (49) påpeker at det kan være etiske grunner til å vektlegge helseforbedringer ved alvorlig sykdom høyere enn tilsvarende forbedringer ved mindre alvorlig sykdom. Olsen & Dolan viser til at den såkalte "rule of rescue", det at man vil bruke nesten alle midler på å redde et menneskeliv, kommer til anvendelse ved en sjanse til å forbedre alvorlig sykdom. I vårt tilfelle er det imidlertid knapt snakk om redning, men om utsettelse av døden i noen få måneder. I USA har det vist seg at man bruker store midler på terminal behandling, som noen vil mene er sløsing med ressurser. Becker *et al.* (50) hevder likevel at det kan være rasjonelt: "A substantial amount of spending on futile care is rational when there is no value of leaving wealth behind." Dette vil naturlig nok ha mindre gyldighet i et offentlig finansiert helsevesen som det norske, men Becker og kollegene fremhever noen faktorer som vil være relevant også hos oss: Disse er bl.a. at håp har en egenverdi og at et individs liv også er verdsatt av andre.

Til tross for dette antar man vanligvis i økonomisk evaluering at verdien (nyttien) av en behandling øker proporsjonalt med økningen i levetid. Norsk Kreftplan (21) gir uttrykk for at det er mindre aktuelt å prioritere behandling der leveårsgevinsten er mindre enn tre måneder uten at dette tallet er empirisk belagt. Kreftplanen tar ikke stilling til kostnadene for de tre månedene. Bevacizumab ga for eksempel i hovedscenariot til Aaserud *et al.*(1) ca 5 måneders (0,41 år) livsforlengelse. Dette er et betydelig tall i et folkehelseperspektiv, og de færreste medisinske intervensjoner gir mer enn 12 måneders livsforlengelse (51).

Studien fra Danmark (42) antydte kostnader for behandling med cetuximab og irinotecan per pasient på nærmere 300 000 kroner (42). Basert på kostnadsangivelser i Norum (39) ligger kostnaden her til lands på mellom 340 og 450 000 kroner. (eksklusive reisekostnader) I delrapporten om bevacizumab (1) het det at det er rimelig å anta at mange pasienter vil takke ja til bevacizumab-behandling dersom den blir offentlig finansiert, forutsatt at de var informert om levetidsgevinsten ved behandlingen. Vi anser det for sannsynlig at det samme vil være tilfelle for behandling med cetuximab. I Storbritannia har man imidlertid sagt nei til offentlig finansiering av behandling med cetuximab (52), mens den i Sverige kun kan benyttes for utvalgte ("se-

lekterade”) pasienter (53). I Danmark har myndighetene, etter det vi kjenner til, foreløpig ikke kommet til noen endelig konklusjon angående bruk av preparatet (28).

---

# Konklusjon

---

## OPPSUMMERING

---

Vi har oppsummert publiserte norske og internasjonale studier av kostnadseffektiviteten av cetuximab i kombinasjon med irinotecan som tredjelinjebehandling av kreft i tykktarm/endetarm med spredning (metastatisk kolorektalcancer). Alternativet til slik behandling er i dag lindrende behandling / støttebehandling.

Fire studier av kostnadseffektiviteten av cetuximab+irinotecan ble identifisert, hvorav to tilfredsstilte inklusjonskriteriene for vår kunnskapsoppsummering. Et vesentlig problem for alle analysene er de ikke har hatt tilgang til kliniske studier som kan vise direkte hvilken effekt cetuximab+irinotecan kan ha på levetidsforlengelse og livskvalitet i forhold til kun lindrende behandling. De to inkluderte studiene var én fra Norge (Norum 2006) og én fra Storbritannia (Starling *et al.* 2007). Beregning av forlenget levetid ved bruk av cetuximab ble i disse studiene basert på ulike former for indirekte sammenligninger, noe som gjør estimatet usikkert.

Norum beregnet at cetuximab+irinotecan, i forhold til fravær av tredjelinjebehandling, øker median restlevetid med 1,7-2,0 måneder. Kostnad per vunnet leveår ble anslått til å ligge mellom 1,7 og 2,6 millioner norske kroner. Dette er imidlertid basert på effektdifferansen mellom cetuximab+irinotecan og cetuximab monoterapi. Starling og medarbeidere analyserte effekten cetuximab+irinotecan i forhold til *active/best supportive care* (ASC/BSC, støttebehandling med innslag av aktiv kjemoterapi). Resultatene tydet på at cetuximab+irinotecan økte gjennomsnittlig restlevetid med 5,3 måneder, tilsvarende 0,33 kvalitetsjusterte leveår (QALY). Kostnad per vunnet leveår ble anslått til å være 508 000<sup>iii</sup> norske kroner eller 681 000 kroner per QALY.

I de to studiene som ikke ble inkludert, ønsket forskerne ikke å lage noen helseøkonomisk analyse fordi de manglet en direkte sammenligning av cetuximab+irinotecan med den behandlingen pasientene ellers vil få (ASC/BSC eller fravær av tredjelinjebehandling).

**Konklusjon:** Kunnskapsgrunnlaget vedrørende kostnadseffektiviteten for cetuximab ved metastatisk kolorektalcancer er svært begrenset, først og fremst på grunn av mangel på relevante effektdata. Norske helsemyndigheter har ikke tilkjennegitt hvil-

ke grenser som skal gjelde for kostnadseffektivitet (målt som kostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår/leveår med god helse) i Norge og om disse grensene er uavhengig av sykdomstype og pasientens livssituasjon. Ulike grenser har imidlertid vært foreslått, men ingen av disse tilsier at bruk av cetuximab som tredjelinjebehandling ved metastatisk kolorektalcancer er kostnadseffektivt dersom man skulle legge til grunn de to økonomiske studier som er inkludert i vår oppsummering. Vi har således ikke holdepunkter for å konkludere med at cetuximab som tredjelinjebehandling ved metastatisk kolorektalcancer er kostnadseffektivt. En slik vurdering tar imidlertid ikke hensyn til at samfunnets preferanser vedrørende behandling av pasienter i en spesiell livssituasjon kan være annerledes enn preferansene for andre tiltak. Kostnadseffektiviteten knyttet til bruk av cetuximab i første- eller andrelinjebehandling er ikke vurdert her da vi ikke har funnet helseøkonomiske studier for dette.

---

## **BEHOV FOR VIDERE FORSKNING**

---

- Kunnskapsgrunnlaget for helseøkonomisk evaluering av cetuximab i Norge ville vært vesentlig bedre dersom flere, relevante kliniske studier, var tilgjengelige
- Det er også behov for bedre data med hensyn til betydningen av cetuximab for livskvalitet.

---

# Referanser

1. 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.
2. Kreftregisteret. [www.kreftregisteret.no]. [oppdatert 10 Sep 2007 ; lest 10 Sep 2007]. Tilgjengelig fra: [www.kreftregisteret.no](http://www.kreftregisteret.no).
3. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: A randomised trial. *J Clin Oncol* 1992;10:904-11.
4. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkilä R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352(9138):1413-8.
5. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, de Gramont A, Tournigand C, Andre T, et al. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(25):4085-91.
6. Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe. [www.ncgic.no]. [oppdatert 10 Sep 2007 ; lest 10 Sep 7 A.D.]. Tilgjengelig fra: [www.ngicg.no](http://www.ngicg.no).
7. Kelly H, Goldberg RM. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence. *J Clin Oncol* 2005;23(20):4553-60.
8. Sørbye H, Glimelius B, Berglund A, Fokstuen T, Tveit KM, Braendengen M, et al. Multicenter phase II study of Nordic fluorouracil and folinic acid bolus schedule combined with oxaliplatin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(1):31-8.
9. Glimelius B, Ristamaki R, Kjaer M, Pfeiffer P, Skovsgaard T, Tveit KM, et al. Irinotecan combined with bolus 5-fluorouracil and folinic acid Nordic schedule as first-line therapy in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2002;13(12):1868-73.

10. Glimelius B, Jakobsen A, Graf W, Berglund A, Gadeberg C, Hansen P, et al. Bolus injection (2-4 min) versus short-term (10-20 min) infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: a prospective randomised trial. Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. *Eur J Cancer* 1998;34(5):674-8.
11. Sørbye H, Berglund A, Tveit KM, OGREID D, Wanderas EH, Wentzel-Larsen T, et al. Secondary treatment and predictive factors for second-line chemotherapy after first-line oxaliplatin-based therapy in metastatic colorectal cancer. *Acta Oncol* 2007;46(7):982-8.
12. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, Brunet R, Butts C, Conroy T, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(11):2084-91.
13. de Gramont A, Tournigand C, Louvet C, Maindrault-Goebel F, Andre T. First-line therapy for advanced colorectal cancer. *Current Oncology Reports* 2005;7(3):167-72.
14. Sørbye H, Berglund A, Tveit KM, OGREID D, Wanderas EH, Wentzel-Larsen T, et al. Secondary treatment and predictive factors for second-line chemotherapy after first-line oxaliplatin-based therapy in metastatic colorectal cancer. *Acta Oncol* 2007;46(7):982-8.
15. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1209-14.
16. Nygren P, Sorbye H, Osterlund P, Pfeiffer P. Targeted drugs in metastatic colorectal cancer with special emphasis on guidelines for the use of bevacizumab and cetuximab: an Acta Oncologica expert report. *Acta Oncol* 2005;44(3):203-17.
17. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) bevacizumab (Avastin). 2007. EU/1/04/300/001/NO.
18. Farmastat. Salgsstatistikk for legemidler 2007 [www.farmastat.no]. [oppdatert 2007 ; lest . Tilgjengelig fra: [www.farmastat.no](http://www.farmastat.no).
19. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(4):337-45.
20. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) cetuximab (Erbitux). 2007. EU/1/04/281/004/NO.
21. Omsorg og kunnskap - Norsk kreftplan. Oslo: Statens forvaltningstjeneste, Seksjon statens trykning; 1997. Norges offentlige utredninger 1997; 20.
22. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006;24(13):2065-72.
23. Kozloff M, Cohn A, Christiansen N, et al. Safety of bevacizumab among patients receiving first-line chemotherapy for metastatic colorectal

- cancer - updated results from a large observational study in the US (BRiTE). 2006.
24. Kunnskapssenteret. Prosjektplan for Effekt av bevacizumab og cetuximab ved metastaserende kolorektalcancer (Del 1 - Klinisk nytte) [<http://www.kunnskapssenteret.no/index.php?back=2&artikkelid=782>]. [oppdatert 2007 ; lest
  25. Lievre A, Laurent-Puig P. [Predictive factors of response to anti-EGFR treatments in colorectal cancer]. Bull Cancer 2008;95(1):133-40.
  26. Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. Cancer Res 2006;66(8):3992-5.
  27. Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F, Le Pessot F, Lamy A, Galais MP, et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. Br J Cancer 2007;96(8):1166-9.
  28. Sundhedsstyrelsen. Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering. Bevacizumab (Avastin) til behandling af patienter med metastaserende tarmkræft. København: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering; 2005.
  29. Prioritering på ny. Gjennomgang av retningslinjer for prioriteringer innen norsk helsetjeneste. Oslo: Statens forvaltningstjeneste, Seksjon statens trykning; 1997. Norges offentlige utredninger 1997; 18.
  30. Helse- og omsorgsdepartementet. Lov om pasientrettigheter (Pasientrettighetsloven) [Lovdata]. [oppdatert 2007 ; lest 10 Sep 7 A.D.]. Tilgjengelig fra: <http://www.lovdata.no/all/nl-19990702-063.html>.
  31. Helse- og omsorgsdepartementet. Forskrift om prioritering av helse-tjenester, rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten, rett til behandling i utlandet og om dispensasjons- og klagenemnd [Lovdata]. [oppdatert 2007 ; lest 10 Sep 7 A.D.]. Tilgjengelig fra: <http://www.lovdata.no/for/sf/ho/ho-20001201-1208.html>.
  32. Kristiansen IS, Gyrd-Hansen D. Prioritering og helse - bør det innføres makspris for leveår? Tidsskr Nor Lægeforen 2007;127(1):54-7.
  33. Veileder i samfunnsøkonomiske analyser. Oslo: Finansavdelingen, Finansdepartementet; 2005.
  34. Statistisk sentralbyrå. [www.ssb.no]. [oppdatert 5 Sep 2007 ; lest 5 Sep 2007]. Tilgjengelig fra: [www.ssb.no](http://www.ssb.no).
  35. Ubel PA, Hirth RA, Chernew ME, Fendrick AM. What is the price of life and why doesn't it increase at the rate of inflation? Arch Intern Med 2003;163(14):1637-41.
  36. Appleby J, Devlin N, Parkin D. NICE's cost effectiveness threshold. BMJ 2007;335(7616):358-9.
  37. Sosial- og helsedirektoratet. Helseeffekter i samfunnsøkonomiske analyser. 2007. IS-1435.
  38. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Håndbok: Slik oppsummerer vi forskning [Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten].

[oppdatert 2007 ; lest 10 Sep 7 A.D.]. Tilgjengelig fra:  
<http://www.kunnskapssenteret.no/index.php?show=133&expand=14,20,133>

39. Norum J. Cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer: A model-based cost-effectiveness analysis. *Journal of Chemotherapy* Vol 18 (5)(pp 532 -537 ), 2006;
40. Starling N, Tilden D, White J, Cunningham D. Cost-effectiveness analysis of cetuximab/irinotecan vs active/best supportive care for the treatment of metastatic colorectal cancer patients who have failed previous chemotherapy treatment. *British Journal of Cancer* 2007;96(2):206-12.
41. Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Health Technol Assess* 2007;11(12):1-146.
42. Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment. Cetuximab (Erbix) for the treatment of patients with metastasising intestinal cancer - accelerated assessment. 2006. Tilgjengelig fra:  
<http://www.dacehta.dk>.
43. N HS Economic Evaluations Database. Cost-effectiveness analysis of cetuximab/irinotecan vs active/best supportive care for the treatment of metastatic colorectal cancer patients who have failed previous chemotherapy treatment- Starling N, Tilden D, White J, Cunningham D [<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?View=Full&ID=22007000227>]. [oppdatert 2007 ; lest
44. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalberg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357(20):2040-8.
45. Norum J. Cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer: a model-based cost-effectiveness analysis. *J Chemother* 2006;18(5):532-7.
46. Gyrd-Hansen D, Kristiansen IS. Preferences for 'life-saving' programmes: small for all or gambling for the prize? *Health Economics* (in press) 2007;
47. Sontag S. *Illness as Metaphor and AIDS and Its Metaphors: AND AIDS and Its Metaphors*. London: Pneguin Books; 1981. Penguin Modern Classics.
48. 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 Philisophy and Public Policy.
49. Dolan P, Olsen J. *Distributing Health Care. Economic and Ethical Issues*. Oxford: Oxford University Press; 2002.
50. Becker G, Murphy K, Philpson T. *The Value of Life Near its End and Terminal Care*. Cambridge, MA: National Bureau of Economic Research; 2007. NBER Working Paper No. 13333.
51. Wright JC, Weinstein MC. Gains in life expectancy from medical interventions--standardizing data on outcomes. *N Engl J Med* 1998;339(6):380-6.



52. National Institute for Health and Clinical Excellence. Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. 2007. Tillgänglig fra: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA118>.
53. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för bröst-, kolorektal- och prostata-cancer: Beslutsstöd för prioriteringar. 2007.
54. Cunningham D, Glimelius B. A phase III study of irinotecan (CPT-11) versus best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer who have failed 5-fluorouracil therapy. V301 Study Group. *Semin Oncol* 1999;26(1 Suppl 5):6-12.

---

# Vedlegg

---

## VEDLEGG 1. SKJEMA FOR VURDERING AV KVALITET, HELSEØKONOMI<sup>4</sup>

---

### Kritisk vurdering av økonomiske evalueringer<sup>5 6 7 8</sup>

#### Inklusjonskriterier

P	Er pasientpopulasjonen relevant?	
I	Er intervensjonen relevant?	
K	Er komparator relevant?	
O	Er effektmålet/utfallet relevant i sammenhengen?	
S	Er analysemetoden (CEA, CUA, CMA, CA) relevant for problemstillinga?	

#### Beskrivende spørsmål

P	Hvilken pasientpopulasjon omhandler analysen?	
I	Hvilken intervensjon omhandler analysen?	
K	Hvilken komparator benyttes?	
O	Hva var effektmålet/utfallet?	
S	Hva slags type økonomisk evaluering er det? (eks: CEA, CUA)	
B1	Hvilken type analyse ble brukt? (eks: modell, RCT osv.)	
B2	Hvor lang tid analyseres?	
B3	Hva er diskonteringsraten?	
B4	Hvilken valuta er benyttet?	
B5	Hvilket pris-/valutaår er brukt?	

#### Validitet (intern og ekstern)

---

<sup>4</sup> Vi brukte en engelsk oversettelse av dette skjemaet – fordi en av forfatterne er engelskspråklige

<sup>5</sup> "What will NHS EED abstracts tell me?" <http://www.york.ac.uk/inst/crd/nfaq11.htm>

<sup>6</sup> Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic evaluations to the BMJ. BMJ 1996; 313: 275-283

<sup>7</sup> Drummond MF, Sculpher MJ. Methods for the Economic Evaluation of Health Care. Oxford University Press

<sup>8</sup> Drummond, Richardson, O'Brien, Levine. Users' guide to the medical literature. JAMA 1997; 277; 1552-1557

		Ja / Uklart / Nei / Ikke rapportert / Kommentar
Overordnet	Var perspektivet relevant for problemstillingen? (eks. samfunnsmessig perspektiv)	
”	Var komparator relevant?	
”	Er analysemetoden (CEA, CUA, CMA, CA) relevant for problemstillingen?	
Effekter	Er alle effekter (positive og negative) identifisert og tatt med?	
”	Er alle effekter målt på en valid måte?	
”	Er alle effekter verdsatt på en valid måte?	
Kostnader	Er alle kostnader identifisert og tatt med?	
”	Er alle kostnader målt på en valid måte?	
”	Er alle kostnader verdsatt på en valid måte?	
Tidsdimensjonen	Er tidsdimensjonen relevant? (både lang nok og den samme for kostnader og effekter)	
”	Er framtidige kostnader og effekter diskontert tilfredsstillende?	
Usikkerhet	Er usikkerheten tilstrekkelig belyst ved sensitivitetsanalyser på viktige variabler som det er usikkerhet rundt?	
Overordnet	Ser det ut til at det er noen konkrete feil i modellen/analysene?	

### Kvalitet på rapporteringen

		JA	UKLART	NEI	IKKE RAPPORTERT
R1	Er det presentert tilfredsstillende informasjon om kostnadene? (kilder, pris, mengde, etc.)				
R2	Er kostnader og effekter presentert separat?				Inngår i R1?
R3	Er det presentert nok detaljer om modellen/metoden? (reproduserbart)				
R4	Har forfatterne på en tilfredsstillende måte redegjort for usikkerheten rundt de usikre variabelestimatene?				

R5	Oppgis svaret på problemstillingen som analyseres?	
R6	Er konklusjonen i samsvar med analysen?	
R7	Er konklusjonen fulgt av passende advarsler?	

## VEDLEGG 2. VURDERING AV DE INKLUDERTE STUDIENE I GJENNOMGANGEN

Describing questions (relevance for transferability)	Study: Norum (39)		Study: Starling (28)
P	What population is analysed?	Patients with mCRC in Norway.	Patients with metastatic CRC in UK.
I	What intervention is analysed?	Cetuximab in combination with irinotecan, as third-line chemotherapy treatment.	Cetuximab in combination with irinotecan, as a third line palliative therapy for patients failing previous chemotherapy regimens.
C	What comparator is used?	No third line treatment	Active treatment/best supportive care Active: defined as the best care available could include chemotherapy; Best: could include antibiotics, analgesics, transfusions, corticosteroids, or any other symptomatic therapy/ and or assistance of a psychotherapist, and localized radiation therapy to alleviate symptoms, but excludes use of active chemotherapy)
O	What outcome is used?	Incremental cost-effectiveness ratios (ICERs). Cost per life-year gained (LYG)	Primary life years gained ,secondary analysis with QALYs
S	What kind of economic evaluation is it? (e.g. CEA, CUA)	Cost-effectiveness analysis	Cost-effectiveness analysis and cost-utility analysis
B1	What method is used? (e.g. model, RCT etc.)	Model based evaluation	Model based evaluation
B2	How long is the time analysed?	23 months (maximum survival time)	Remaining lifetime(the full lifetime of each patient)
B3 B4	What is the discount rate? What currency is used?	Not discounted due to costs and effects arising over a period of less than a year Euro	Life years and costs are discounted at 3.5%. GBP
B5	Which year are the costs from?	2005	Price year was not reported.
B6	CUA: How are QALYs measured? (e.g. standard gamble, time trade off)	Not relevant as this was not a CUA (LYG was used as outcome measure).	Quality of life (utility values) weights derived from the MABEL clinical trial by using the EQ-5D.
<b>Validity (internal and external)</b>			
Perspective	Is the perspective relevant? (e.g. societal perspective)	Yes, the perspective was that of the third-party payer. Productivity gains were not included, as chemotherapy patients (mean age 59) were unlikely to return to work. Intangible costs were also excluded.	Yes, the perspective was that of the third-party payer. Productivity gains were not included
Effects	Are all effects (positive and negative) included?	Yes	Yes, appear to be appropriate for the viewpoint adopted
"	Are all effects measured in a valid way?	No. Effectiveness data were taken from the open label trial Cunningham et al. 2004 which compared cetuximab+irinotecan with cetuximab monotherapy in irinotecan-refractory mCRC patients. Survival with combination therapy and monotherapy was 8.6 months and 6.9 months respectively (Difference 1.7 months). However, the comparator in the model is "no third line therapy" which does not mean "cetuximab monotherapy" - the effectiveness estimate is therefore that of irinotecan as third line therapy rather than cetuximab+irinotecan.	LYRs from the literature, but from indirect clinical trial evidence (Cunningham 2004 (ref): Treatment with cetuximab plus irinotecan vs. cetuximab monotherapy. Cunningham 1998 (ref): irinotecan alone as 2 <sup>nd</sup> line therapy with supportive care) Survival beyond trial follow-up period estimated by extrapolation of survival curves (including adjustment for censored survival data). Survival for cetuximab+irinotecan taken directly from Cunningham 2004; survival for ASC/BSC from means of survival hazard ratios (Cunningham 1998).
	Are all effects valued in a valid way?	Yes, the effectiveness measure was life years gained.	Yes, LYRs data taken from Cunningham 2004, 1998 (ref). QALYs weights derived from MABEL clinical trial of cetuximab+ irinotecan.

Costs	Are all costs identified and included?	Yes, appropriate for perspective adopted	Yes. Direct (health care) costs including drugs and related administration, palliative chemotherapy in ASC/BSC patients, non-chemotherapy resources in both treatment groups.
"	Are all costs measured in a valid way?	Yes, resource use and unit cost assumptions were reported separately.	Somewhat – a breakdown of cost categories was not reported. Also all costs/resources used not derived directly from Cunningham 2004(ref).
"	Are all costs valued in a valid way?	Yes, the sources of unit costs/prices were appropriate.	The sources of unit costs/prices were not reported.
Time dimension	Is the time dimension relevant? (both long enough and the same for costs & effects)	Yes.	Yes (estimated survival until all patients are dead).
"	Are future costs discounted properly?	Not discounted due to short time horizon.	Not discounted due to short time horizon
Uncertainty	Is the uncertainty around parameters evaluated properly in sensitivity analyses?	Yes, uncertainty in model parameter assumptions were evaluated in one-way sensitivity analyses (for EGFR, outpatient costs, pham admin, drugs, LYG). No multi-way or probabilistic sensitivity analyses performed. Largest drivers of ICERs were Cetuximab costs and the magnitude of survival gain assumptions	Probabilistic and univariate sensitivity analyses were conducted to assess uncertainty in effectiveness data.
Errors	Are there any obvious errors in the model/analysis?	Unclear if effectiveness estimate is correct with regard to model comparator.	Not apparent
<b>Quality on the reporting</b>			
R1	Is enough information about the costs reported? (source, price, amount)	Yes, though some information based on RCTs, Roche models not explicit/ transparent (e.g. mean number of first line treatment cycles/courses)	Sources of data were reported, though the unit cost and the quantities of resources were not reported.
R2	Are incremental costs and effects presented separately?	Yes	Yes
R3	Are enough details about the model/method presented? (reproducibility)	Yes (mostly)	Yes (mostly)
R4	Have the authors in a satisfactory way accounted for the uncertainty in the uncertain parameter estimates?	Unclear, sensitivity analyses were provided, which include analyses of effectiveness. However, the comparator or present situation is not well defined to there remains some uncertainty with regard to the potential for additional benefit.	Yes
R5	Is the answer to the question stated in the objective presented?	Unclear with regard to comparator	Yes
R6	Are the conclusions in accordance with the analysis?	Yes, (mostly)	Yes
R7	Is the conclusion followed by appropriate warnings?	Yes	Yes
<b>Reporting</b>			
	Effects of treatment	Baseline survival of 18-21 months plus an additional 1.7-2.0 months (1,5-1,75 + 0,14 - 0,17 years)	LYRS: 11 months, 0.9120 years QALYs: 0.6803
	Effects of control	18-21 months (1st-2nd line treatment)	LYRS : 5,7 months, 0.4722 years QALYS: 0.3522
	Costs of treatment	Incremental cost associated with 3 <sup>rd</sup> line vs. no third line = Euro 2005: 34 256 to 45 764, NOK 2006: 280 600 to 375 000 (major cost drugs, over 90%)	GBP 22,270
	Costs of control	Cost of No 3 <sup>rd</sup> line therapy = 0	GBP 3,368
	Incremental Effects	1.7-2.0 months median, 0,14 - 0,17 years	LYRS: 5,3 months average per patient, 0.4398 years QALYS: 0.3281
	Incremental Costs	Euro 2005: 34 256 to 45 764, NOK 2006: 280 600 to 375 000	GBP18,901
	Cost-effectiveness	Euro 205 536 to 323 040 NOK 2006: 1 684 000 to 2 646 000 per life year gained	GBP 42,975(NOK 2006:508 000) per life year gained GBP 57,608(NOK 2006:681 000) per QALY gained

Costs have been converted into Norwegian kroner (NOK) at contemporary average exchange rates, using historical data from the Central Bank of Norway<sup>9</sup>, except in Norum's case, where the exchange rate is explicitly stated. These figures have then been adjusted to 2006 values based on the Consumer Price Index from Statistics Norway<sup>10</sup> and rounded to the nearest thousand.

---

<sup>9</sup> Source: Average annual exchange rates from the Central Bank of Norway: <http://www.norgesbank.no>

<sup>10</sup> <http://www.ssb.no/kpi/>

---

### VEDLEGG 3. MERCK-MODELLEN I TAPPENDEN *ET AL.*

---

Som en del av sin søknad for inklusjon i NICE sine retningslinjer, utførte produsenten Merck en helseøkonomisk analyse av cetuximab+irinotecan sammenlignet med støttebehandling (active/best supportive care). Analysen, som ble foretatt fra perspektivet til britisk helsetjeneste og trygdevesen, tok for seg cetuximab+irinotecan som behandling i andrelinje og videre for pasienter med mCRC i England og Wales. Modellen innbefattet en såkalt fortsettelsesregel ("continuation rule") som tilsa at pasienter bare kunne fortsette behandling med cetuximab utover 6 uker dersom de: i) Opplevde en komplett eller delvis tumorrespons eller II) Ingen observerbar forandring på CT-scan ved 6 uker og i tillegg fikk et kviselignende utslett i ansiktet. Modellen, hvis utfallsmål var gjennomsnittlig og ikke median levetidsforlengelse, ga følgende resultat: Cetuximab+irinotecan:10,7 måneder, ASC/BSC; 4,9 måneder hvilket gir en differanse på 5,8 måneder. Kostnaden per vunnet leveår ble GBP 33 263, som tilsvarer ca 400 000 NOK i 2006-kroner<sup>11</sup>. Tappenden *et al.* er kritiske til studien på bakgrunn av flere faktorer<sup>12</sup>.

---

<sup>11</sup> Både kostnader og gevinster ble diskontert med 3,5 %

<sup>12</sup> Bruk av *hazard ratio* fra underliggende studie (Cunningham & Glimelius 1999 (54) var ikke "intuitivt fornuftig".

Det forutsettes lik overlevelseseffekt av cetuximab monoterapi og irinotecan  
Usikkerheten rundt *hazard ratio* er undervurdert.

Bruk av *hazard ratio* fra underliggende studie (Cunningham & Glimelius 1999 (54) var ikke "intuitivt fornuftig".

Det forutsettes lik overlevelseseffekt av cetuximab monoterapi og irinotecan  
Usikkerheten rundt *hazard ratio* er undervurdert.