

# Helseøkonomisk evaluering av bevacizumab ved metastatisk kolorektalcancer

Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 23–2007

Helseøkonomisk evaluering



 **kunnskapssenteret**  
Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

**Bakgrunn:** Kolorektalcancer (tykk- og endetarmskreft) er den kreftsykdommen som forekommer nest hyppigst i Norge. Gjennom 1990-tallet har femårsoverlevelsen for pasienter med spredning ligget på rundt 5 %. • De fleste pasienter med spredning får lindrende behandling med kjemoterapi og/eller anti-stoffer. Bevacizumab er et relativt nytt antistoff. Hensikten med evalueringen var å beregne merkostnader og mereffekt ved å legge bevacizumab til standard førstelinjebehandling av metastatisk kolorektalcancer. **Metode:** Vi utførte en analyse med egen helseøkonomisk beregningsmodell og en litteraturgjennomgang av norske og internasjonale kostnadseffektivitetsstudier. **Resultater:** I hovedberegningen var leveårsgevinsten 0,41 år i gjennomsnitt per pasient. Kostnaden per vunnet leveår ved å legge bevacizumab til standard førstelinjebehandling med irinotecan- eller oxaliplatinbasert kjemoterapi var 668 000 kr sett i et helsetjenesteperspektiv og 549 000 kr sett i et samfunnsperspektiv. Størstedelen av merkostnadene er knyttet til prisen for bevacizumab. Resultatene er i tråd med analyser fra Danmark og England. • Kostnaden (fortsetter på baksiden)

## Utredningsgruppe:

Aaserud, Morten, *seniorrådgiver (prosjektleder)*

Kristiansen, Ivar Sønbo, *professor*

Neilson, Aileen Rae, *senior helseøkonom*

Norum, Jan, *professor*

Sørbye, Halfdan, *overlege dr. med.*

Aas, Eline, *forsker*

Klemp Gjertsen, Marianne, *forskningsleder*

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Postboks 7004, St. Olavsplass

N-0130 Oslo

(+47) 23 25 50 00

[www.kunnskapssenteret.no](http://www.kunnskapssenteret.no)

Rapport: ISBN 978-82-8121-186-5 ISSN 1890-1298

nr 23–2007

 kunnskapssenteret

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

(fortsettelsen fra forsiden)

per vunnet leveår er svært avhengig av anslaget på helseeffekt og relativt avhengig av prisen på bevacizumab og antall kurer. **Konklusjon:** Analysen indikerer at tillegg av bevacizumab til standard irinotecanbasert førstelinjebehandling ved metastatisk kolorektalcancer i gjennomsnitt gir en leveårsgevinst på 0,41 år. Analysen indikerer videre at kostnadene for gevinsten er høyere enn flere pragmatiske grenser som har vært foreslått og benyttet for vurdering av kostnadseffektivitet i helsesektoren. Det er imidlertid ikke klare vedtak om hvilke grenser som skal gjelde for kostnadseffektiv behandling i Norge, og om grensene er uavhengig av sykdomstype eller pasientens livssituasjon. • Vi har ikke holdepunkter for å konkludere at tillegg av bevacizumab til standard førstelinjebehandling ved metastatisk kolorektalcancer er kostnadseffektivt. Beregningene er imidlertid usikre. Usikkerheten er særlig knyttet til estimatet for leveårsgevinst, som er basert på én klinisk studie, med begrenset oppfølgingstid og et antakelig ikke-optimalt irinotecanregime.

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tittel</b>         | Helseøkonomiske evaluering av bevacizumab ved metastatisk kolorektalcancer                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Institusjon</b>    | Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Ansvarlig</b>      | John-Arne Røttingen, <i>direktør</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Forfattere</b>     | Aaserud, Morten, <i>seniorrådgiver</i> (prosjektleder)<br>Kristiansen, Ivar Sønbo, <i>professor</i><br>Neilson, Aileen Rae, <i>senior helseøkonom</i><br>Norum, Jan, <i>professor</i><br>Sørbye, Halfdan, <i>overlege dr. med.</i><br>Aas, Eline, <i>forsker</i><br>Klemp Gjertsen, Marianne, <i>forskningsleder</i> |
| <b>ISBN</b>           | 978-82-8121-186-5                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>ISSN</b>           | 1890-1298                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Rapport</b>        | Nr 23 – 2007                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Prosjektnummer</b> | 366                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Rapporttype</b>    | Helseøkonomisk evaluering                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Antall sider</b>   | 63 (71 med vedlegg)                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Oppdragsgiver</b>  | Sosial- og helsedirektoratet                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Sitering</b>       | Aaserud M, Kristiansen IS, Neilson AR, Norum J, Sørbye H, Aas E, Klemp Gjertsen M. Helseøkonomisk evaluering av bevacizumab ved metastatisk kolorektalcancer. Rapport Nr 23-2007. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2007.                                                                          |

**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 Sosial- og helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Oslo, desember 2007

# Oppsummering

Vi har gjennomført en modellbasert analyse av kostnadseffektiviteten av bevacizumab som førstelinjebehandling av metastatisk kolorektalcancer (tykk- og endetarmskreft) i Norge. Vi har undersøkt effekten av å legge bevacizumab til standard kjemoterapi. Beregningene er forbundet med betydelig usikkerhet, og resultatene bør derfor tolkes med forsiktighet.

I vår hovedberegning har vi anslått at kostnaden per vunnet leveår ved å legge bevacizumab til standard førstelinjebehandling med irinotecan- eller oxaliplatinbasert kjemoterapi er 668 000 kr sett i et helsetjenesteperspektiv og 549 000 kr sett i et samfunns-perspektiv. Kostnaden per vunnet leveår er, uavhengig av perspektiv, høyere enn flere pragmatiske grenser som har vært foreslått og benyttet for vurdering av kostnadseffektivitet i helsesektoren. Størstedelen av merkostnadene ved å legge bevacizumab til standard behandling er knyttet til prisen for bevacizumab. Anslaget på helseeffekten, målt i vunne leveår, er 0,41 år (udiskontert) i vår hovedberegning. Merkostnaden per gjennomsnittspasient er 247 000 kr i et helsetjenesteperspektiv og 203 000 kr i et samfunnsperspektiv.

Sensitivitetsanalysene viser at kostnaden per vunnet leveår er svært avhengig av anslaget for helseeffekt, avhengig av prisen på bevacizumab og av antall kurer i førstelinjebehandlingen, men i mindre grad avhengig av kostnader til annet enn legemidler, så som administrasjon og evaluering av kurer m.m.

Usikkerheten ved anslaget for helseeffekt er knyttet til at anslaget er basert på kun én relevant klinisk studie. Studien har begrenset oppfølgingstid (11- 31 måneder) og sammenlikner bevacizumab med et annet, og antakelig mindre effektivt irinotecanregime, enn det som nå er standard i Norge.

Tilsvarende analyser fra Danmark og England indikerer også relativt høye kostnader per vunnet leveår ved bruk av bevacizumab ved behandling av kolorektalcancer.

Kunnskapsgrunnlaget for helseøkonomisk evaluering av bevacizumab i Norge (og andre land) ville ha vært vesentlig bedre dersom en hadde flere relevante kliniske studier, med lang oppfølgingstid, og der bevacizumab ble sammenliknet med standardbehandling i Norge (og andre land).

Konklusjon: I tråd med analyser fra Danmark og England indikerer den norske analysen at tillegg av bevacizumab til standard irinotecanbasert førstelinjebehandling ved metastatisk kolorektalcancer i gjennomsnitt gir en leveårsgevinst på 0,41 år. Analysen indikerer videre at kostnadene for denne gevinsten er høyere enn flere pragmatiske grenser som har vært foreslått og benyttet for vurdering av kostnadseffektivitet i helsesektoren. Det er imidlertid ikke gitt klare vedtak om hvilke grenser som skal gjelde for kostnadseffektiv behandling i Norge og om disse grensene er uavhengig av sykdomstype eller pasientens livssituasjon.

Vi har således ikke holdepunkter for å konkludere med at tillegg av bevacizumab til standard førstelinjebehandling ved metastatisk kolorektalcancer er kostnadseffektivt. Beregningene er imidlertid usikre. Usikkerheten er særlig knyttet til estimatet for leveårsgevinst, som er basert på kun én klinisk studie, med et antakelig ikke-optimalt irinotecanregime og begrenset oppfølgingstid.

# Sammendrag

---

## BAKGRUNN

---

Kolorektalcancer (tykk- og endetarmskreft) er den nest hyppigst forekommende kreftsykdommen i Norge. Omtrent 30 % av pasientene har metastaser (spredning) på diagnostidspunktet, mens ytterligere 20 % utvikler metastaser i sykdomsforløpet. Femårsoverlevelsen for pasienter med fjerne metastaser har gjennom 1990-tallet ligget rundt 5 % ifølge tall fra Kreftregisteret. De fleste pasienter med metastaser vil være aktuelle for palliativ (lindrende) kjemoterapi, for å utsette progresjon av sykdommen, forlenge overlevelsen 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.

Bevacizumab (Avastin®) er et relativt nytt monoklonalt antistoff rettet mot VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), som er involvert i dannelsen av nye blodårer (angiogenese) i kreftsvulster. Ved å binde seg til VEGF blokkerer bevacizumab bindingen av VEGF til sine reseptorer på overflaten av endotelceller. Bevacizumab er i Norge registrert for førstelinjebehandling i kombinasjon med 5-FU/kalsiumfolinat eller et irinotecanholdig regime. Det gis også i kombinasjon med oxaliplatinholdige regimer.

Monoklonale antistoffer, som bevacizumab, er blant de mest kostbare legemidlene. Pasientrettighetsloven tilsier at en slik behandling bare kan forsvares dersom denne kostnaden står i et rimelig forhold til effekten. Hensikten med denne analysen er å kvantifisere merkostnader og mereffekt ved å legge bevacizumab til standardbehandling av metastatisk kolorektalcancer. Effekten av behandlingen blir målt i leveår fordi dette er et relevant effektmål, og fordi det ikke finnes brukbare data om effekten av bevacizumab på livskvalitet.

## METODE

---

Vi har vurdert kostnadseffektiviteten av bevacizumab ved hjelp av to tilnærminger:

1. Analyse med egen helseøkonomisk beregningsmodell ("modellanalysen") for bevacizumab i førstelinjebehandlingen av metastatisk kolorektalcancer i Norge.
2. Litteraturgjennomgang av norske og internasjonale kostnadseffektivitetsstudier av bevacizumab ved metastatisk kolorektalcancer

### 1. Modellanalysen

Vi fant ingen randomiserte kliniske effektstudier av bevacizumab ved metastatisk kolorektalcancer i en norsk setting. Derfor utviklet vi en helseøkonomisk beregningsmodell tilpasset vår problemstilling. Modellen tar utgangspunkt i en tenkt gjennomsnittspasient med metastatisk kolorektalcancer. Vi undersøkte to hovedforløp i modellen, ett med bevacizumab (pluss FLIRI eller FLOX) i førstelinjebehandling, og ett uten bevacizumab (men med FLIRI eller FLOX) i førstelinjebehandling. I andre- og tredjelinje er behandlingen i vårt hovedscenario lik i de to hovedforløpene.

Vi sammenliknet kostnader og helseeffekt (leveår) ved de to behandlingsstrategiene. Hovedresultatet målte vi i kostnader per vunnet leveår.

Vi undersøkte kostnader og helseeffekt ut fra to perspektiver i analysen: Det rene helse-tjenesteperspektivet (inkl. mva.) og det bredere samfunnsperspektivet (eks. mva).

I samarbeid med Kunnskapssenterets utredningsgruppe for den kliniske effektoppsummeringen, søkte vi systematisk etter randomiserte fase III-studier som målte effekten av bevacizumab i kombinasjon med et irinotecanbasert eller oxaliplatinbasert regime. Vi identifiserte bare én publisert studie: Hurwitz et al. I denne studien er bevacizumab + IFL (irinotecan, bolus fluorouracil og leucovorin) sammenliknet med IFL alene for pasienter med tidligere ubehandlet metastatisk kolorektalcancer.

I vårt hovedscenario tok vi utgangspunkt i overlevelseskurvene med og uten bevacizumab i Hurwitz-studien. Vi benyttet en Weibullfunksjon tilpasset de observerte overlevelseskurver og utarbeidet fremskrivning av kurvene på dette grunnlaget. Basert på disse kurvene estimerte vi overlevelsesgevinsten utover de 31 måneder Hurwitz-studien rapporterte data for.

De beregnede kostnadene for *helsetjenesten* inkluderer kostnader til legemidler i kurene, apotekarbeid (blanding av legemidler), administrasjon av kurene (sykepleiertid), CT-scanning, polikliniske konsultasjoner (lege-/sekretærressurser), forebygging og behandling av bivirkninger samt dekning av pasienters og pårørendes utgifter til reise, kost og losji.

Kostnadene vil avhenge av antall kurer i de ulike behandlingene. Her hentet vi data fra Hurwitz-studien. Antall bevacizumabkurer (to-ukers) er 15 i vårt hovedscenario.

## 2. Litteraturgjennomgangen

Vi utførte et systematisk søk etter norske og internasjonale helseøkonomiske studier. Vi søkte i relevante elektroniske databaser, på nordiske HTA-nettsider, og etterspurte studier hos produsenten av bevacizumab. Vi brukte en sjekkliste til å vurdere kvaliteten på de inkluderte studiene og samlet inn data fra studiene.

---

## RESULTATER

---

I vår hovedberegning var leveårsgevinsten 0,41 år i gjennomsnitt per pasient, og kostnaden ved bevacizumab var 668 000 kr og 549 000 kr per vunnet leveår, i hhv. et helsetjeneste- og et samfunnsperspektiv. Størstedelen av merkostnadene ved å legge bevacizumab til standard førstelinjebehandling er knyttet til prisen for bevacizumab. Andre merkostnader er knyttet til at bevacizumab gis med flere kurer enn alternativet. Dette medfører merkostnader til cytostatikaen som bevacizumab gis sammen med, og til administrasjon og tilrettelegging av kurer, regelmessige CT-kontroller osv. I vår modell kommer merkostnadene ved bevacizumab i det første året. Merkostnadene i vårt hovedscenario er 247 000 kr per gjennomsnittspasient- sett i helsetjenesteperspektivet.

Sensitivitetsanalysene tyder på at kostnaden per vunnet leveår er svært avhengig av anslaget på helseeffekt, avhengig av prisen på bevacizumab og antall kurer i førstelinjebehandlingen, men i mindre grad følsom for kostnader til annet enn legemidler, så som administrasjon og evaluering av kurene m.m.

I litteraturgjennomgangen fant vi to analyser tilsvarende vår. Evalueringene fra Danmark og England indikerer relativt høye kostnader per vunnet leveår for bruk av bevacizumab ved kolorektalcancer, hhv. 564 000 kr og 601 000 kr, i et helsetjenesteperspektiv.

---

## DISKUSJON

---

Våre beregninger er usikre og resultatene må derfor tolkes med varsomhet. Usikkerheten er særlig knyttet til anslaget for helseeffekt (vunne leveår), og til antall kurer som gis for å oppnå den beregnede helseeffekten.

Vår analyse er basert på effektdata fra én klinisk studie. I studien sammenliknes bevacizumab med et irinotecanbasert regime som er noe annerledes, og antakelig mindre effektivt, enn nåværende standardregime i Norge. Den kliniske studien ble publisert i 2004 etter 11 - 31 måneders oppfølging, og det er ikke publisert oppfølgingsdata utover dette. Da studien ble publisert, inneholdt artikkelen ikke informasjon om antall kurer og annen ressursbruk, og vi har ikke fått tilgang til slik informasjon.

Kostnaden per vunnet leveår kan være for lav i vårt hovedscenario, ved at vi kan ha et for optimistisk anslag på vunne leveår. Effekten i kliniske studier kan være større enn hva man oppnår i vanlig klinisk praksis. Det kan også tenkes at noe av bevacizumabpotensialet allerede er tatt ut fordi man nå bruker en antatt bedre behandling enn den som ble gitt i kontrollgruppen i Hurwitz-studien. Vi har ikke funnet relevante, publiserte studier på nytteverdien av å legge bevacizumab til et oxaliplatinbasert regime som førstelinjebehandling. Det foreligger foreløpige data for en slik behandling. Dataene er vanskelige å tolke, men levetidsgevinsten ser ut til å være mindre enn ved å legge bevacizumab til et irinotecanbasert regime.

---

## KONKLUSJON

---

I tråd med analyser fra Danmark og England indikerer den norske analysen at tillegg av bevacizumab til standard irinotecanbasert førstelinjebehandling ved metastatisk kolorektalcancer i gjennomsnitt gir en leveårsgevinst på 0,41 år, og at kostnadene for denne gevinsten er høyere enn flere pragmatiske grenser som har vært foreslått og benyttet for vurdering av kostnadseffektivitet i helsesektoren. Det er imidlertid ikke gitt klare vedtak om hvilke grenser som skal gjelde for kostnadseffektiv behandling, og om disse grensene er uavhengig av sykdomstype eller pasientens livssituasjon.

Vi har således ikke holdepunkter for å konkludere med at tillegg av bevacizumab til standard førstelinjebehandling ved metastatisk kolorektalcancer er kostnadseffektivt. Beregningene er imidlertid usikre. Usikkerheten er særlig knyttet til estimatet for leveårsgevinst, som er basert på kun én klinisk studie, med et antakelig ikke-optimalt irinotecanregime og begrenset oppfølgingstid.



# Key messages

## Health economic evaluation of bevacizumab for metastatic colorectal cancer

We have undertaken a model based analysis of the cost effectiveness of bevacizumab for first line treatment of metastatic colorectal cancer in Norway. We have investigated the effect of adding bevacizumab to standard chemotherapy. The analysis does have a considerable uncertainty, and the results should therefore be interpreted carefully.

In our main calculation we have estimated the cost per life year gained, by adding bevacizumab to standard first line treatment with irinotecan or oxaliplatin based chemotherapy, to 668 000 NOK and 549 000 NOK – seen from a health care and a societal perspective, respectively. The cost per life year gained is, independent of perspective, higher than several suggested pragmatic thresholds for assessment of cost effectiveness in the health care sector. The main part of the incremental costs by adding bevacizumab to standard treatment is related to the acquisition cost of bevacizumab. The health effect estimate, measured as life year gained, is 0,41 year (undiscounted) in our main calculation. The incremental cost per average patient is 247 000 NOK and 203 000 NOK, in the health care and societal perspective, respectively.

The sensitivity analysis shows that the cost per life year gained is very dependant on the health effect estimate, dependant on the bevacizumab price and the assumed number of bevacizumab treatment cycles, but to a lesser extent dependant of non drug costs, like treatment administration and evaluation. The uncertainty of the treatment effect estimate is due to the estimate being derived from only one relevant clinical study. The study has limited period of follow up (11-31 months) and compares bevacizumab with another, and presumably less effective irinotecan regime, than what is standard in Norway.

Also similar analyses from Denmark and England indicate relatively high costs per life year gained, of bevacizumab for colorectal cancer.

The evidence basis for health economic evaluations of bevacizumab in Norway (and other countries) would have been considerably better if there had been more relevant clinical studies, with longer follow up, and where bevacizumab were compared with standard treatment in Norway (and other countries).

Conclusion: In line with analyses from Denmark and England, the Norwegian analysis indicates that adding bevacizumab to standard irinotecan based first line treatment for metastatic colorectal cancer in average leads to 0,41 life years gained, and that the costs for this gain is higher than several suggested pragmatic thresholds for assessment of cost effectiveness in the health care sector. There are however no clear decisions on what thresholds should apply for cost effective treatment in Norway, and if these thresholds are independent of disease and patient life situation.

Thus, we have no basis for concluding that adding bevacizumab to standard first line treatment of metastatic colorectal cancer is cost effective. The calculations are however uncertain. Especially, the treatment effect estimate is uncertain, being based on only one clinical study, with a presumably sub optimal irinotecan regime and limited follow up period.

# Executive summary

## Health economic evaluation of bevacizumab for metastatic colorectal cancer

---

### BACKGROUND

---

Colorectal cancer is the second most commonly diagnosed cancer in Norway. About 30 % of patients presents with metastases at the time of diagnosis, while another 20 % develops metastases during the course of the disease. Five year survival rates for patients with distant metastases are reported at around 5 % 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 year 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 viewed as being equally effective.

Bevacizumab (Avastin®) is a relatively new monoclonal antibody targeted against VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), which is involved in the creation of new veins (angiogenesis) in cancer tumours. By binding to VEGF bevacizumab blocks the binding of VEGF to its receptors at the surface of the endotel cells. In Norway bevacizumab is registered for first line treatment in combination with 5-FU/calcium folinate or an irinotecan based regime. It is also used in combination with oxaliplatin based regimes.

Monoclonal antibodies, like bevacizumab, are amongst the most costly drugs. According to the Norwegian patient right law, the balance between treatment costs and health gains should be reasonable to get funded. The objective of this analysis is to quantify the incremental costs and health effects by adding bevacizumab to standard treatment of metastatic colorectal cancer. The treatment effect is measured in life years gained as this is a relevant outcome and because there are no good, relevant data on quality of life effects.

### METHODS

---

We assessed the cost effectiveness of bevacizumab by two approaches:

1. Analysis by our own health economic model ("model analysis") – for bevacizumab in first line treatment of metastatic colorectal cancer in Norway.
2. Literature review of Norwegian and international cost effectiveness studies of bevacizumab for metastatic colorectal cancer.

#### 1. Model analysis

We identified no randomised clinical effect studies of bevacizumab for metastatic colorectal cancer in a Norwegian setting. Therefore, we developed a health economic simulation model adapted to our research question. The model is based on a typical metastatic colorectal cancer patient. We investigated two main treatment pathways, one with

bevacizumab (plus FLIRI or FLOX) in first line treatment, and one without bevacizumab (but with FLIRI or FLOX) in first line treatment. In second and third line, the treatment is equal in the two pathways. We compared costs and health effect (life years) for the two pathways. The main outcome was cost per life year gained. We analysed costs and health effect from two perspectives: The health care perspective (incl VAT) and the societal perspective (excl. VAT).

In cooperation with the research group conducting the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services' review of clinical effect of bevacizumab, we searched for randomised phase III studies that measured the effect of bevacizumab in combination with an irinotecan or oxaliplatin based regime. We identified only one published study: Hurwitz et al. In this study bevacizumab + IFL (irinotecan, bolus fluorouracil and leucovorin) is compared with IFL alone for patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. In our main scenario we based our effect estimates on the overall survival curves with and without bevacizumab in the Hurwitz study. We adapted a Weibull function to the observed survival curves and used this to estimate survival and life year gained beyond the 31 months period reported by the Hurwitz study.

The estimated costs for the *health care sector* includes costs for the drugs/chemotherapy, pharmacy services (final preparation of the drugs/chemotherapy), administration of the treatment (by nurses), CT-scanning for evaluation, outpatient/policlinic consultations to hospital physicians, prevention and treatment of adverse effects, and reimbursement of patients' travel expenses, food and stay at patient hotel. The costs depend on the number of treatment cycles. For the first line treatment we used data from the Hurwitz study. The number of bevacizumab treatment cycles (one each second week) is 15 in our main scenario.

## 2. The literature review

We carried out a systematic search for Norwegian and international studies. We searched in relevant, electronic databases, at Nordic HTA web sites, and asked the producer of bevacizumab for studies. We used a checklist to assess the quality of the included studies and collected data from the studies.

---

## RESULTS

---

In our main scenario the life year gained was 0,41 year in average per patient, and the costs for bevacizumab treatment was 668 000 NOK and 549 000 NOK per life year gained, seen from a health care and societal perspective, respectively. The main part of the incremental costs by adding bevacizumab to standard first line treatment is related to the acquisition costs of bevacizumab. Other incremental costs occurs because the number of treatment cycles in the bevacizumab pathway are higher than the number of treatment cycles in the non bevacizumab pathway. This leads to incremental costs to the cytostatika in combination with bevacizumab, and to administration and preparation of treatment, cycle evaluations etc. In our model the incremental costs with bevacizumab treatment occur in the first year. The incremental costs in our main scenario are 247 000 NOK per average patient, seen in the health care perspective.

The sensitivity analysis shows that the cost per life year gained is very dependant on the health effect estimate, dependant on the bevacizumab price and the assumed number of bevacizumab treatment cycles, but to a lesser extent dependant of non drug costs, like treatment administration and evaluation.

In the literature review we found two analyses similar to our. The evaluations from Denmark and England indicates relatively high costs per life year gained for bevacizumab for colorectal cancer, 564000 NOK and 601000 NOK, in the health care perspective.

---

## DISCUSSION

---

Our analysis is uncertain and thus, the results must be interpreted carefully. Especially there is uncertainty related to the health effect estimate, and to the number of treatment cycles required to achieve the health effect, i.e. the life years gained. Our analysis is based on effect data from only one clinical study. In the study bevacizumab is compared with an irinotecan based regime which is somewhat different, and presumably less effective, than current treatment regimes in Norway. The clinical study results were published in 2004 with 11-31 months follow up, and there are not published any results beyond this follow up period. The published study paper did not include any information on the number of cycles and other data for resource use, and we have not got access to such information.

The costs per life year gained might be too low in our main scenario, because our health effect estimate might be too optimistic. The effect reported by clinical studies might be greater than what is achievable in actual clinical practice. It also might be possible that parts of the bevacizumab life year gain in the Hurwitz study already has been achieved in Norway, due to the standard use of a presumably better treatment than what is given to the control group in the Hurwitz study. There are no published studies on the overall survival effect of adding bevacizumab to an oxaliplatin based regime as first line treatment. Existing preliminary data for such a treatment is difficult to interpret, but the life year gain seems to be less than what is achieved by adding bevacizumab to an irinotecan based regime.

---

## CONCLUSION

---

In line with analyses from Denmark and England, the Norwegian analysis indicates that adding bevacizumab to standard irinotecan based first line treatment for metastatic colorectal cancer in average leads to 0,41 life years gained, and that the costs for this gain is higher than several suggested pragmatic thresholds for assessment of cost effectiveness in the health care sector. There are however no clear decisions on what thresholds should apply for cost effective treatment in Norway, and if these thresholds are independent of disease and patient life situation.

Thus, we have no basis for concluding that adding bevacizumab to standard first line treatment of metastatic colorectal cancer is cost effective. The calculations are however uncertain. Especially, the treatment effect estimate is uncertain, being based on only one

clinical study, with a presumably sub optimal irinotecan regime and limited follow up period.

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

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

PB 7004 St. Olavs plass

N-0130 Oslo, Norway

Telephone: +47 23 25 50 00

E-mail: [post@kunnskapssenteret.no](mailto:post@kunnskapssenteret.no)

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

---

# Inhold

|                                                                                         |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>INNHold</b>                                                                          | <b>12</b> |
| <b>FORORD</b>                                                                           | <b>13</b> |
| <b>ORDLISTE</b>                                                                         | <b>15</b> |
| <b>PROBLEMSTILLING</b>                                                                  | <b>17</b> |
| <b>INNLEDNING</b>                                                                       | <b>18</b> |
| Palliativ kjemoterapi ved metastatisk kolorektalcancer                                  | 18        |
| Behandlingsplan og evaluering                                                           | 20        |
| Økonomi og ressursbruk                                                                  | 21        |
| <b>METODE</b>                                                                           | <b>22</b> |
| Om helseøkonomiske evalueringer                                                         | 22        |
| Helseøkonomisk modell                                                                   | 24        |
| Litteraturgjennomgang                                                                   | 40        |
| <b>RESULTATER</b>                                                                       | <b>42</b> |
| Helseøkonomisk modellanalyse                                                            | 42        |
| Litteraturgjennomgangen                                                                 | 50        |
| <b>DISKUSJON</b>                                                                        | <b>53</b> |
| Metode og data                                                                          | 53        |
| Resultater                                                                              | 54        |
| <b>KONKLUSJON</b>                                                                       | <b>58</b> |
| Behov for videre forskning                                                              | 59        |
| <b>REFERANSER</b>                                                                       | <b>60</b> |
| <b>VEDLEGG</b>                                                                          | <b>65</b> |
| Vedlegg 1: Estimering av overlevelse basert på overlevelseskurvene i Hurwitz et al (20) | 65        |
| Vedlegg 2. Beregning av enkeltelementer i kostnadene                                    | 67        |
| Vedlegg 3. Skjema for vurdering av kvalitet, helseøkonomi                               | 68        |
| Vedlegg 4. Vurdering av de inkluderte studiene i gjennomgangen                          | 70        |

---

## Forord

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

Vi har splittet bestillingen i to hoveddeler med egne delrapporter. Del 1 omhandler klinisk nytte, mens del 2 omhandler helseøkonomi. Denne rapporten omhandler en helseøkonomisk evaluering av bevacizumab i Norge. Rapporten består av en helseøkonomisk modellanalyse og en oppsummering av studier av kostnadseffektiviteten ved bruk av bevacizumab. Rapporten omhandler ikke kostnadseffektiviteten av cetuximab. I skrivende stund har vi ikke identifisert effektstudier av cetuximab som er relevante nok til at vi vil utvikle en egen helseøkonomisk modell for bruk av cetuximab i Norge. Vi er i gang med en kunnskapsoppsummering av publiserte kostnad-effektstudier av cetuximab, og tar sikte på å publisere oppsummeringen i en kommende rapport.

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

Vi koordinerte arbeidet i en prosjektgruppe der Kunnskapssenteret og spesialister innen helseøkonomi og behandling av kolorektalcancer deltok. Kunnskapssenteret bisto med metodevurderingskompetanse og utførte helseøkonomisk modellbygging, -analyse, litteratursøk og rapportskriving. Spesialistene bidro fortløpende med sin fagkompetanse – gjennom innspill til og vurdering av utredningsarbeidet.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Prosjektleder: seniorrådgiver, samfunnsøkonom, Morten Aaserud, Kunnskapssenteret
- Professor Ivar Sønbo Kristiansen, Institutt for helseledelse og helseøkonomi, Universitetet i Oslo
- Professor og avdelingsoverlege Jan Norum, Kreftavdelingen, Universitetssykehuset Nord-Norge HF
- Overlege dr. med Halfdan Sørbye, Kreftavdelingen, Haukeland Universitetssykehus HF
- Forsker Eline Aas, Institutt for helseledelse og helseøkonomi, Universitetet i Oslo

Alle deltakerne er utpekt av Kunnskapssenteret, basert på deltakernes tidligere relevante arbeid på feltet. Prosjektgruppens medlemmer har avgitt habilitetserklæring. Medlemmene Norum, Aas og Aaserud har erklært at de ikke har noen kommersielle interesser eller liknende bindinger som kan stå i konflikt med en objektiv vurdering av kunnskaps-

grunnlaget i prosjektet. Medlem Sønbo Kristiansen har de siste fem årene mottatt honorar fra følgende som kan ha interesse av evalueringen: Helse- og omsorgsdepartementet, Sosial- og helsedirektoratet, Kunnskapssenteret, Helse Øst , Helse Nord, Legemiddelindustriforeningen og Legeforeningen. Han har ikke hatt interaksjoner med produsenten av Avastin® (Roche) de siste fem år. Medlem Sørbye har redegjort for følgende forhold siste to år: Han mottar forskningsstøtte fra Sanofi-Aventis og Merck (gjennom Nordic VII-studien) samt Amgen og AstraZeneca. Han er medlem av European Advisory Board for Sanofi-Aventis. Sørbye har mottatt honorar for foredrag fra Roche. Han har vært på kongressreiser med Novartis, Roche og Sanofi-Aventis.

I tillegg har følgende personer fra Kunnskapssenteret bidratt i utredningsarbeidet: Seniorøkonom Aileen Rae Neilson deltok i modelleringsarbeidet samt i vurdering av innhentet litteratur. Forskningsbibliotekarene Sigrun Espelien Aasen gjorde søket etter litteratur. Forskningsleder Marianne Klemp Gjertsen og seniorrådgiver Anita Lyngstadaas (prosjektleder for delrapporten om klinisk nytte av bevacizumab) kom med innspill underveis i arbeidet.

Vi vil også takke følgende for hjelp og bidrag: Paul Tappenden ved School of Health and Related Research (SchARR), University of Sheffield, UK; Henrik Stovring, Syd-Dansk Universitet; Siri Larønningen, Kreftregisteret; Jan Abel Olsen (ekstern fagfelle), Universitetet i Tromsø; Jon Magnussen (ekstern fagfelle), Norges Teknisk-Naturvitenskaplige Universitet; Espen Movik (intern fagfelle), Kunnskapssenteret samt flere ansatte ved Sykehusapoteke ANS, Ullevål Universitetssykehus, Universitetssykehuset Nord-Norge HF, og Torbjørn Wisløff og Vidar Vang ved Kunnskapssenteret. Ingen av disse er ansvarlige for bruken av data, analyse og konklusjon i denne rapporten.

Hanne Thürmer  
*Avdelingsdirektør  
sjektleder*

Marianne Klemp Gjertsen  
*Forskningsleder*

Morten Aaserud  
*Seniorrådgiver, pro-*



---

# Ordliste

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

**Doseintensitet:** Dose per tidsenhet

**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/kalsiumfolinat dag 1+2 gitt hver 2.uke

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

**FOLFIRI:** Irinotecan dag 1+ fluorouracil dag 1+2 bolus og døgningfusjon dag 1+2 samt kalsiumfolinat 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.

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

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

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

**QALY (Quality adjusted life year, kvalitetsjustert leveår)** er et mål for de samlede helseeffekter – både økt levetid og forbedret livskvalitet. Den helserelaterte livskvaliteten verdsettes på en skala fra 0 (død) til 1 (\*best tenkelige tilstand'). Et ekstra leveår i best tenkelige helse tilsvarer således én QALY. Det er et generisk mål som muliggjør sammenlikninger av ulike typer helseforbedringer på tvers av diagnoser.

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

**TIA:** Transient ischemic attack. Forbigående arteriell okklusjon

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

---

## Problemstilling

Mandatet fra Sosial- og helsedirektoratet innebar at vi skulle foreta en helseøkonomisk evaluering av bruk av bevacizumab ved metastatisk kolorektalcancer i Norge. Vi har gjort dette ved å undersøke kostnadseffektiviteten ved bruk av bevacizumab. Da sammenlikner vi antatte helseeffekter og kostnader ved en behandling med bevacizumab med antatte helseeffekter og kostnader ved standard behandling uten bevacizumab.

Vi har gjort følgende

1. Utviklet en egen helseøkonomisk beregningsmodell og utført kostnadseffektivitetsanalyse med den – for bevacizumab lagt til standard kjemoterapi (sammenlignet med standard kjemoterapi) ved førstelinjebehandling av metastatisk kolorektalcancer i Norge.
2. Utført en litteraturgjennomgang av norske og internasjonale kostnadseffektivitetsstudier av bevacizumab ved metastatisk kolorektalcancer

---

# Innledning

Kolorektalcancer er den nest hyppigst forekommende kreftsykdommen i Norge. I 2005 ble det diagnostisert 3450 nye tilfeller. Omtrent 30 % av pasientene har metastaser på diagnose-tidspunktet, mens ytterligere 20 % vil utvikle metastaser i sykdomsforløpet. Femårsoverlevelsen for pasienter med fjernmetastaser gjennom 1990-tallet har ligget rundt 5 % ifølge tall fra Kreftregisteret (1).

---

## 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 den opprettholdes eller forbedres (2), (3). De fleste pasienter med inoperable metastaser vil være aktuelle for behandling med palliativ kjemoterapi. Et unntak er hvis allmenntilstanden er meget dårlig. 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 behandling. 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 (4). 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 fikk symptomer (2). Ved tidlig start av kjemoterapi beholdt også flere pasienter en bedre livskvalitet. Gjennomsnittlig restlevetid for pasienter med metastatisk kolorektalcancer som behandles med kjemoterapi er i underkant av 2 år. En rekke pasienter lever 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 (5),(6). 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 gitt som bolusinjeksjon (<5 min.) kombinert med kalsiumfolinat etter 20-30 minutter, to påfølgende dager hver

14. dag (7). 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 (6). I en nordisk randomisert fase III studie sammenliknet man FLIRI og FOLFIRI, men fant ingen forskjell i tid til progresjon eller overlevelse (10). Et alternativ til FLOX/FOLFOX er kombinasjonen av peroral 5-FU (kapecitabin som er et prodrug til 5-FU) og oxaliplatin, kalt XELOX (11). 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 % (12). Kombinasjonsregimene gir lengre levetid og nær doblet responsrate sammenliknet 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 overlevelse på ca. 10 mnd (13). Data viser at totaloverlevelsen øker med antall kjemoterapiregimer gitt (14). Det er hovedsakelig dårlig allmenntilstand som er årsak til at pasientene ikke starter andrelinjes behandling (13). Denne gruppen har da en meget kort forventet overlevelse, med en median på kun 1,7 mnd.

### **Tredjelinjes behandling**

Ved progress 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 tyrosin kinasehemmere, såkalt "targeted agents", testes ut, og det er ventet at det vil komme mange nye preparater de nærmeste årene (15). To av medikamentene er allerede i vanlig klinisk bruk ved metastatisk kolorektalcancer:

Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) 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 irinotecanholdig regime. En randomisert fase III studie har vist at bevacizumab gitt i førstelinje sammen med et suboptimalt (16-19) irinotecanregime (IFL) hos pasienter i god allmenntilstand gav en median økt overlevelse på 4,7 mnd. (20). Responsraten var kun moderat økt. Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG) sin foreløpige anbefaling er at bevacizumab sammen med et irinotecanholdig regime er et førstelinje-behandlingsalternativ hos yngre pasienter (anslagsvis <70 år) med metastatisk kolorektalcancer i god allmenntilstand (WHO 0-1) uten vesentlig komorbiditet (5). Foreløpige studierapporter på bevacizumab kombinert med et oxaliplatinholdig regime viser noe økt overlevelsesgevinst som førstelinje ( 2,3 mnd) og andrelin-

jes behandling (1,8 mnd.) (21,22). På tross av den begrensede dokumentasjonen, er bevacizumab i kombinasjon med et oxaliplatinregime den hyppigste brukte førstelinjes behandling i USA.

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. 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 irinotecan-behandling (23). Median tid til progresjon er vel 4 mnd. Preparatet er i Norge registrert for behandling av pasienter med påvist irinotecanresistens. NGICG's 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).

---

## BEHANDLINGSPLAN OG EVALUERING

---

Nytteverdien av en kjemoterapibehandling med tanke på overlevelsesgevinst 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 overlevelse. I henhold til den norske kreftplanen fra 1997 (24) bør det forventes en median overlevelsesgevinst 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 ny 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 hudtørrehet 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 kumulative perifer nevrotoksisitet som vanligvis gjør behandling utover 6 mnd. vanskelig. Nevropatien er som oftest reversibel. Irinotecan, fluoruracil og oxaliplatin kan gi toksisk leverpåvirkning og redusert leverfunksjon (25). Bevacizumab kan gi bivirkninger som hypertensjon og proteinuri. De mest alvorlige bivirkninger er tarmperforasjon og tromboemboliske komplikasjoner som hjerneslag, TIA og akutt hjerteinfarkt. Tarmperforasjoner forekommer i 2-3 % av pasientene og kan oppstå i alle deler av tarmtraktus. Be-

vacizumab gir økt risiko for tromboemboliske komplikasjoner. Det er særlig pasienter over 65 år med tidligere arteriell tromboemboli som er utsatt. I de siste rapporter er risikoen for tromboemboliske komplikasjoner 2-3 % (26). Cetuximab gir hos de fleste pasientene et aknelignende (kviselignende) utslett som kan være plagsomt. Symptomgivende hypomagnesemi kan oppstå.

---

#### ØKONOMI OG RESSURSBRUK

---

Monoklonale antistoffer, som bevacizumab og cetuximab, er blant de mest kostbare legemidlene. Pasientrettighetsloven tilsier at en slik behandling bare kan forsvares dersom denne kostnaden står i et rimelig forhold til effekten (er "kostnadseffektiv"). Hensikten med denne analysen er å kvantifisere merkostnader og mereffekt ved å legge bevacizumab til standardbehandling av metastatisk kolorektalcancer, for å gi beslutningstakere grunnlag for å vurdere om behandlingen kan anses å være kostnadseffektiv.

---

## Metode

I denne rapporten har vi vurdert kostnadseffektiviteten av bevacizumab ved hjelp av to tilnærminger:

1. Analyse med egen helseøkonomisk beregningsmodell – for bevacizumab i førstelinje-behandlingen av metastatisk kolorektalcancer i Norge.
2. Litteraturgjennomgang av norske og internasjonale kostnadseffektivitetsstudier av bevacizumab ved metastatisk kolorektalcancer

Vi vil presentere metoden for de to tilnærmingene 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 (27) 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 (28) 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 (29) 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 og
3. De forventede kostnadene står i rimelig forhold til tiltakets effekt.

Helseøkonomiske evalueringer av tiltak gir beslutningstaker informasjon om dette. I evalueringene sammenstilles anslag på forventet helseeffekt og anslag på ressursbruk og kostnader knyttet til et tiltak.



## Evalueringsformer

I helseøkonomiske evalueringer sammenlikner man ofte to tiltak eller behandling-er/behandlingsforløp. Som regel sammenliknes 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 betalingsevne, 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 sammenlikne 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 studier 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.

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, også kalt 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 resultatene. En ser hvor følsomme eller robuste resultatene er i forhold, 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 i helsesektoren, 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 (30) refererer til ulike pragmatiske grenser som har vært foreslått til bruk i hverdagens prioriteringsdiskusjoner. Kristiansen et al tolker Finansdepartementets *Veileder for samfunnsøkonomiske analyser* (31) dit hen at departementet anbefaler en grense på minst 425000 2005-kr 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 (30). I USA har ofte USD 50000 (ca. 270 000 kr) per vunnet QALY ("et godt leveår") vært brukt som grense for hva som anses å være kostnadseffektivt (32). National Institute of Clinical Excellence (NICE) i England har operert med 20000-30000 pund (ca. 220 000 – 330 000 kr) som grenser (33).

---

## HELSEØKONOMISK MODELL

---

### Problemstilling og perspektiv

Vi undersøkte kostnadseffektiviteten ved bruk av bevacizumab i førstelinjebehandlingen ved metastatisk kolorektalcancer i Norge. Dette gjorde vi ved en modellbasert helseøkonomisk analyse. Vi fant ingen relevante, randomiserte kliniske effektstudier av bevacizumab mot metastatisk kolorektalcancer etter norsk bruk/praksis. Derfor etablerte vi en helseøkonomisk beregningsmodell tilpasset vår problemstilling. I modellanalysen sammenliknet vi bruk av bevacizumab i kombinasjon med standard kjemoterapi i Norge, med standard kjemoterapi. Vi sammenliknet kostnader og helseeffekt ved de to behandlingsstrategiene. Hovedresultatet målte vi i kostnader per vunnet leveår.

Vi så på kostnader og helseeffekt ut ifra to perspektiver i analysen: Det rene helsetjeneste-perspektivet og det bredere samfunnsøkonomiske perspektivet.

### Scenarier

Vi brukte vår helseøkonomiske modell til å analysere ulike scenarier. De ulike scenariene innebar ulike forutsetninger om helseeffekter, legemiddelpriser, antall behandlingskurer osv. I det følgende beskriver vi beregningsmodellen og forutsetninger for vårt hovedscenarier. Hovedscenariet er en sammenlikning mellom to behandlingsstrategier:

Behandlingsstrategi 1: Bevacizumab i kombinasjon med standard kjemoterapi, dvs. FLIRI (nordisk regime bestående av irinotecan, fluorouracil (5-FU) og kalsiumfolinat) eller FLOX (nordisk regime av oxaliplatin, fluorouracil (5-FU) og kalsiumfolinat) i førstelinjebehandling av metastatisk kolorektalcancer.

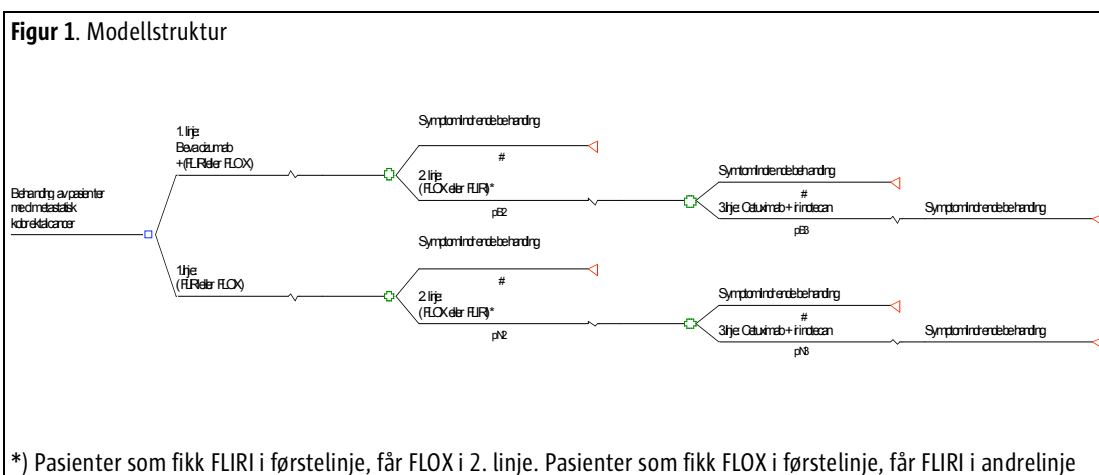
Behandlingsstrategi 2: Standard kjemoterapi, dvs. FLIRI eller FLOX.

Vi presenterer forutsetningene for alternative scenarier - i såkalte følsomhets-/sensitivitetsanalyser - i egne avsnitt senere i rapporten.

## Modell

Vi utviklet en såkalt beslutningstremodell, og brukte den i våre analyser. Vi har gjort beregningene i programmet TreeAge. Pro 2006. Figur 1 viser modellens struktur. Modellen tar utgangspunkt i en tenkt gjennomsnittspasient med metastatisk kolorektalcancer. I modellen følger en de antatt mest sannsynlige behandlingene som denne pasienten kan stå ovenfor i Norge. Behandlingsmulighetene og mulige hovedutfall er angitt ved de ulike grenene i modelltreet. Behandlingene kan skje i hhv. første-, andre- og tredjelinje. Vi ser på to hovedforløp av behandlingsrekker. I det ene forløpet får pasienten bevacizumab kombinert med FLIRI eller FLOX i førstelinje. Dette kaller vi bevacizumab-forløpet. I det andre hovedforløpet får pasienten FLIRI eller FLOX som førstelinjebehandling. Dette kaller vi standard-forløpet. Modellen kan gi oss informasjon om hvilke av de to behandlingsforløpene det er mest kostnadseffektivt å velge.

Figur 1. Modellstruktur



En andel av pasientene får ikke kjemoterapi i andrelinje, men symptomlindrende behandling. De som får kjemoterapi i andrelinje får FLIRI eller FLOX. Fikk de FLIRI sammen med bevacizumab i første linje, får de FLOX i andrelinje – og omvendt. Også for tredjelinje er det slik at det er kun en andel som får kjemoterapi. De får cetuximab i kombinasjon med irinotecan.

I det andre hovedforløpet får pasienten FLIRI eller FLOX som førstelinjebehandling. I andre- og tredjelinje er behandlingen i vårt hovedscenario lik i de to hovedforløpene. I det ligger at andel av pasienter som får hhv. andre og tredjelinjebehandling, og at varigheten av behandlingen, er lik i de to hovedforløpene. Imidlertid vil tidspunktet for når behandlingen i andre og tredje linje settes inn, være ulik i de to forløpene. Vi antar at varigheten – dvs. antall kurer - av førstelinjebehandling med bevacizumab + FLIRI/FLOX er lenger enn varigheten av førstelinjebehandling med kun FLIRI/FLOX. Denne antakelsen er basert på resultatene i Hurwitz et al (20), der median behandlingstid for de som får bevacizumab + IFL (irinotecan, bolus fluorouracil og leucovorin) er 40,4 uker, mens den er 27,6 uker for de som kun får IFL i førstelinje

Vi la inn data for forventet helseeffekt (overlevelse i antall år) kun for hvert hovedforløp totalt. Vi la således ikke inn data for helseeffekt for hhv. første-, andre-, og tredjelinjebehandling separat i modellen. I et eget avsnitt under vil vi redegjøre nærmere for hvordan vi har kommet fram til helseeffekt-estimatene brukt i vår modell.

I modellen er kostnadene ved hver behandling, dvs. hhv. første-, andre- og tredje-linjebehandling i hvert hovedforløp beregnet. Den samlede kostnaden for hvert hovedforløp blir et veid snitt av kostnadene for hver linjebehandling, der andelen av pasientene som får slik behandling er vektet. Tidsperspektivet i modellen er fra start på bevacizumab-behandling til symptomlindrende behandling er avsluttet (til pasientene er døde) for alle pasientene i modellen.

## Pasienter

Pasienten i vår modell er en tenkt gjennomsnittspasient som oppfyller indikasjonen for bevacizumab i Norge (se nettsidene til Norsk Gastrointestinal Cancergruppe (NGICG) (5): Pasienter med tidligere ubehandlet metastaserende kolorektalcancer (mCRC stadium IV). Bevacizumab benyttes til yngre pasienter (<70 år) uten risikofaktorer som ukontrollert hypertensjon, inflammatoriske tarmsykdommer, hjernemetastaser, fire uker eller kortere etter større kirurgiske inngrep, pasienter med historie med arteriell tromboemboli og pasienter som behandles med blodfortynnende midler. De bør også være i god allmenn-tilstand (WHO 0-1).

## Behandling

Vi så på følgende behandlinger, basert på hva som beskrives som standard i Norge på nettsidene til Norsk Gastrointestinal Cancergruppe (NGICG),(5). Se også bakgrunnsdelen i denne rapporten.

| Tabell 1. Behandlingsregimer i vår modell                                                                                     |                                     |                       |                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|---------------------------|
| Behandlingsgruppe                                                                                                             | Førstelinje-<br>Behandling          | Andrelinje-behandling | Tredjelinje-behandling    |
| Hovedforløp 1<br>- bevacizumab-forløpet                                                                                       | Bevacizumab +<br>(FLIRI eller FLOX) | FLOX eller FLIRI*     | Cetuximab<br>+ irinotecan |
| Hovedforløp 2<br>(sammenlikning)<br>-standardforløpet                                                                         | FLIRI eller FLOX                    | FLOX eller FLIRI*     | Cetuximab<br>+ irinotecan |
| *) Pasienter som fikk FLIRI i førstelinje, får FLOX i 2. linje. Pasienter som fikk FLOX i førstelinje, får FLIRI i andrelinje |                                     |                       |                           |

De ulike kurene i tabellen over er beskrevet nærmere på nettsidene til Universitetssykehuset Nord-Norge HF (34). I Norge gis bevacizumab vanligvis sammen med et irinotecan-basert (som FLIRI) eller et oxaliplatinbasert (som FLOX) regime (5). FLIRI og FLOX antas likeverdige (5,8)

## Endepunkt

Resultatene i vår analyse uttrykker vi i (mer-) kostnader per vunnet leveår, ved sammenlikning av hovedforløp med bevacizumab, med hovedforløp uten bevacizumab:

$$\frac{Kostnader_{med\ beva} - Kostnader_{uten\ beva}}{Leveår_{med\ beva} - Leveår_{uten\ beva}}$$

Vi har ikke vunne, kvalitetsjusterte leveår, QALYs, som endepunkt, da vi ikke har identifisert relevante kliniske studier, som måler effekten av bevacizumab på livskvalitet og QALYs.

## **Helseeffekt**

Utredningsgruppen for den kliniske effektoppsummeringen (35) siste systematisk etter publiserte, randomiserte fase III-studier som så på effekten av bevacizumab i kombinasjon med et irinotecanbasert eller oxaliplatinbasert regime. Gruppen identifiserte kun en slik studie: Hurwitz et al (20). I studien er bevacizumab + IFL (irinotecan, bolus fluorouracil og leucovorin) sammenliknet med IFL alene for pasienter med tidligere ubehandlet metastatisk kolorektalcancer. I denne studien måles effekten på median overlevelse i de to behandlingsregimene.

I vårt hovedscenario har vi tatt utgangspunkt i effektestimatet fra Hurwitz et al (20) og gjort to tilpasninger av effekt-resultatet fra denne studien. Begge justeringene er knyttet til tidsdimensjonen:

1. Hurwitz et al (20) oppgir overlevelseshdata for 11-31 måneder. For å anslå effekten på lengre sikt har vi benyttet resultatene fra en regresjon utført av Tappenden et al (36) i deres helseøkonomiske evaluering av bevacizumab ved metastatisk kolorektalcancer, utført for National Institute of Clinical Evidence (NICE) i England. Tappenden et al (36) skannet<sup>1</sup> overlevelseshkurvene fra Hurwitz et al (20) og fikk således overlevelseshdata som de brukte til å estimere en Weibull-regresjon av overlevelseshkurvene. Se figur 2. Weibull-overlevelseshkurvene ser ut til å passe godt med de empiriske overlevelseshdataene, og de innebærer en viss overlevelseshgevinst også etter studieperioden.

---

<sup>1</sup> Vi spurte Roche (produsenten av Avastin® (bevacizumab)) om å få tilgang til rådataene som ligger bak overlevelseshkurvene i Hurwitz et al (20). Dette for å estimere en overlevelseshkurve som passer med studiedataene, og som går utover studieperioden. Grunnet policyvurderinger ønsket Roche ikke å gi ut disse dataene. Roche sa seg imidlertid villig til å estimere for oss og gi oss resultatene av estimeringen. Dette ønsket imidlertid verken utredningsgruppen eller Kunnskapssenteret.

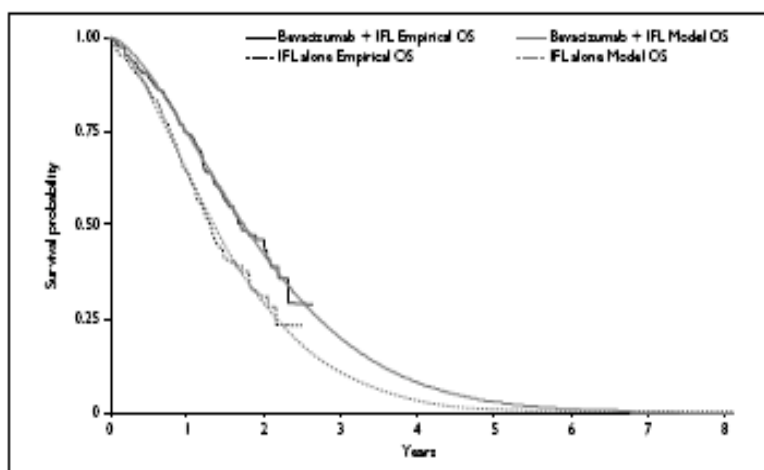


FIGURE 13 Empirical and modelled OS for bevacizumab + IFL and IFL treatment groups

**Figur 2.** Empiriske overlevelseskurver for hhv. bevacizumab- og bevacizumab+IFL-gruppen – scannt inn fra Hurwitz et al (20), samt estimerte Weibulloverlevelseskurver for hhv. bevacizumab- og bevacizumab+IFL-gruppen. Kopi av figur 13 i Tappenden et al (36). Vist med tillatelse fra utgiver av (36), copyright; Crown Copyright.

Vi har fått tilgang til verdien på de estimerte parametrene fra Tappenden et al (36). Parametrene og regresjonslinkingene er presentert i vedlegg 1 i vår rapport. På basis av resultatene fra disse estimeringene har vi beregnet gjennomsnittlig overlevelse for hhv. bevacizumab og bevacizumab+IFL.

2. Idet den estimerte overlevelseskurven strekker seg over tid, har vi diskontert overlevelsestallene for de to behandlingene med en årlig diskonteringsrate på 4 % (37) Vi har gjort dette ved å diskontere overlevelsestallet (dvs. den betingede overlevelsessannsynlighet) for år  $i$  med en faktor på  $(1 + 0,04)^i$  og deretter summert de årlig diskonterte overlevelsestallene. Se vedlegg 1.

Tabell 2. Helseeffektestimater basert på Hurwitz et al (20)

|                                                          | Median overlevelse<br>(antall år) fra<br>Hurwitz et al (20). | Weibullestimat av gj.sn.<br>overlevelse (antall år),<br>basert på Hurwitz et al (20) og<br>Tappenden et al (36). | Weibullestimat av gj.sn.<br>overlevelse, diskontert med<br>4 % per år. Våre anslag.<br>Brukt i vårt hovedscenario |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bevacizumab +<br>IFL                                     | 1,69                                                         | 1,98                                                                                                             | 1,88                                                                                                              |
| IFL (+ Placebo)                                          | 1,30                                                         | 1,57                                                                                                             | 1,51                                                                                                              |
| Vunne leveår<br>(Hazard ratio = 0,66<br>( $p < 0,001$ )) | 0,39                                                         | 0,41                                                                                                             | 0,37                                                                                                              |

Konfidensintervaller var ikke oppgitt for effektestimaterne i tabell 2.

### Andeler/sannsynligheter

I hovedscenariet har vi antatt at andelen som får kjemoterapi i andrelinje er 60 % i begge hovedforløpene (13). De som ikke får kjemoterapi, får symptomlindrende behandling. Av de som har fått andrelinje kjemoterapi antar vi at en tredjedel får tredje linje kjemoterapi – i begge hovedforløpene (professor Jan Norum og overlege dr. med. Halfdan Sørbye, personlig meddelelse). De som ikke får tredje linje kjemoterapi, antar vi får symptomlind-

rende behandling. Også de som får tredje linje kjemoterapi får symptomlindrende behandling etter endt tredje linje kjemoterapi. Det vil si at alle får symptomlindrende behandling, etter endt kjemoterapi, i vår modell.

Tabell 3 viser våre forutsetninger om andelen (blant de som får kjemoterapi i de respektive linjebehandlingene) som vil få de ulike kurene, basert på antakelser om dagens bruk av bevacizumab, FLIRI og FLOX (professor Jan Norum og overlege dr. med. Halfdan Sørbye, personlig meddelelse)

| Tabell 3. Modellforutsetninger om kur-andeler i hovedscenario |                             |                              |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Andel (av de som får kjemoterapi) som følgende kurer          | Hovedforløp med bevacizumab | Hovedforløp uten bevacizumab |
| Førstelinde:                                                  |                             |                              |
| Bevacizumab + FLIRI                                           | 0,8                         | -                            |
| Bevacizumab + FLOX                                            | 0,2                         | -                            |
| FLIRI                                                         | -                           | 0,6                          |
| FLOX                                                          | -                           | 0,4                          |
| Andrelinje:                                                   |                             |                              |
| FLIRI                                                         | 0,2                         | 0,4                          |
| FLOX                                                          | 0,8                         | 0,6                          |
| Tredjelinje:                                                  |                             |                              |
| Cetuximab + irinotecan                                        | 1,0                         | 1,0                          |

## Antall kurer

Antall kurer er hentet fra følgende kilder<sup>2</sup>:

### **Førstelinde: Bevacizumab + (FLIRI eller FLOX) 15 kurer (2 uker per kur):**

I studien Hurwitz et al (20) er median varighet av behandlingen med Bevacizumab + IFL 40,4 uker. Median antall kurer er ikke oppgitt. I Norge er standard sykluslengde per kur med bevacizumab + FLIRI/FLOX lik to uker. Det skulle tilsi  $40,4/2 = 20,2$  kurer, hvis vi baserer oss på Hurwitz et al (20). Men, som regel vil det av ulike årsaker (ferie, sosiale eller familiære årsaker, toksisitet m.m.) være stopp/pauser i behandlingen, slik at kurene ikke alltid følger tett på hverandre. Hurwitz et al (20) oppgir at doseintensiteten for irinotecan, dvs. andelen av den planlagte irinotecandosen som faktisk ble gitt, var 73 % for gruppen som fikk bevacizumab + IFL. Vi bruker denne prosenten til å anslå median, antall gitte kurer i Hurwitz et al (20):  $20,2 \text{ kurer} \cdot 73 \% = 15 \text{ kurer}$ .

### **Førstelinde: FLIRI eller FLOX: 11 kurer (2 uker per kur)**

Median behandlingstid for IFL-gruppen i Hurwitz et al (20) er 27,6 uker. Med to uker per kur og med en rapportert doseintensitet for irinotecan på 78 %, får vi et anslag på antall IFL-kurer på  $(27,6/2) \cdot 0,78 = 11 \text{ kurer}$ .

<sup>2</sup> Hurwitz et al (20) oppgir ikke antall kurer brukt for å oppnå behandlingseffekten rapportert i studien. Vi har spurt Roche Norge om faktisk antall kurer brukt i Hurwitz et al (20). Roche Norge henviser til median behandlingstid oppgitt i Hurwitz et al (20).

Vi har også spurt Paul Tappenden som var førsteforfatter for den helseøkonomiske evalueringen (av bevacizumab mot metastatisk kolorektalcancer) (36) for NICE, om antall kurer brukt i deres beregninger, men i hht avtale med NICE kunne Tappenden ikke oppgi tallet.

Vi har valgt å utlede et anslag på antall kurer fra samme kilde som vi har hentet effektestimatet fra (20), slik at anslagene på antall kurer og effekt, som henger nært sammen, blir mest mulig konsistente.

#### **Andrelinje: FLIRI eller FLOX: 8 kurer (2 uker per kur)**

Følgende relevante kliniske studier oppga median behandlingstid i antall uker:

Recchia et al (38): 16 uker; Mabro et al (39): 14 uker; Ulrich-Pur et al (40): 18 uker;

Rothenberg et al (41): 12 uker.

Gjennomsnittlig antall uker per studie er  $= (16 + 14 + 18 + 12) / 4 = 15$  uker

Dette er reell behandlingstid, uten pauser, slik at 15 uker tilsier 7,5 kurer. Vi bruker derfor et anslag på 8 kurer i vår modell.

#### **Tredjelinje: Cetuximab + irinotecan**

Følgende relevante studier oppga median antall kurer med cetuximab

Pfeiffer et al (42): 16 kurer; Cunningham et al (23): 18 kurer; Vincenzi et al (43): 19 kurer

Gjennomsnittlig antall kurer per studie er:  $(16 + 18 + 19) / 3 = 17,6$  kurer. Cetuximab gis ukentlig, mens irinotecan gis enten hver andre eller tredje uke. Vi har valgt irinotecankurer hver tredje uke. Derfor tilsvarer dette  $17,6 / 3 = 5,9$  kurer i vår modell. Vi bruker derfor et anslag på 6 kurer (= 6 irinotecankurer og 18 cetuximabkurer) i vår modell.

### **Kostnader**

Kostnadene for *helsetjenesten* har vi delt inn i kostnader til følgende varer, aktører og aktiviteter:

1. Legemidler i kurene
2. Apotek (blanding av legemidler)
3. Administrasjon av kurene (sykepleiertid)
4. CT-scanning
5. Polikliniske konsultasjoner (lege-/sekretærressurser)
6. Forebygging og behandling av bivirkninger
7. Dekning av pasienters og pårørendes utgifter til reise, kost og losji.
8. Symptomlindrende behandling

For hver av postene 1-7 over er kostnadene for behandling i hver linje (hvh. første-, andre- og tredjelinje) lik

*kostnaden per kur \* antall kurer som inngår i behandlingen i linjen*

I analysen ut ifra helsetjenesteperspektivet, der vi ser på kostnadene som helsesektoren har, inkluderte vi merverdiavgift der det var aktuelt, dvs. der helsesektoren/sykehusene betaler merverdiavgift (legemidler, reise).

I analysen ut ifra et samfunnsøkonomisk perspektiv inkluderte vi kostnadene for helsetjenesten, men med fratrekk av merverdiavgift fordi dette er kun en pengeoverføring mellom aktører (helsesektoren og skattemyndighetene), og ikke representerer reell ressursinnsats (44,45).



I det følgende vil vi først presentere våre anslag på kostnadene for helsesektoren. – post for post. Til slutt vil vi komme inn på kostnadene for andre aktører enn helsesektoren

Alle kostnadene i våre beregninger er i 2007-kroner.

### **1. Legemiddelkostnader**

Vi har brukt følgende hovedkilde for anslag på legemiddelkostnadene: Nasjonalt register for medikamentell kreftbehandling i Oncolex (norsk oppslagsverk for diagnostikk og behandling av kreft) (46)

Oncolex tar utgangspunkt i legemiddelprisene i LIS-avtalen for Radiumhospitalet. Organisasjonen Legemiddelinnkjøpsamarbeid (LIS) innhenter anbud på legemidler som anvendes ved norske sykehus, noe som gir rabatterte legemiddelpriser for sykehusene. Oncolexprisene er fra 2007 og er inklusive merverdiavgift. Tallene er rundet av nedover. Cellegift og antistoffer doseres etter pasientens kroppsflate. Oncolex har antatt at en typisk pasient har en kroppsflate på 1,80 m<sup>2</sup>. Tallene inneholder også kostnader til hydreringsmedikamenter.

Oncolex har brukt prisen på de variantene av hetteglass-størrelser som dekker doseringen til lavest kostnad, og antatt at det som blir til overs i et åpnet hetteglass ikke brukes til andre pasienter (begrenset holdbarhet).

Legemiddelkostnadene for en kjemoterapibehandling (i hhv. første, andre eller tredje linje) er summen av kostnadene for de ulike legemidlene som inngår i behandlingen. I modellen ser vi på kostnaden for en gjennomsnittspasient. Vi setter kostnadene for hvert legemiddel i en behandling lik:

$$\text{legemiddelkostnaden per kur} * \text{antall kurer som inngår i behandlingen}$$

Legemiddelkostnaden per kur har Oncolex uttrykt som:

$$\text{legemiddelkostnaden per enhet} * \text{antall enheter per kur}$$

Tabell 4 viser anslagene fra Oncolex (46), som vi har brukt i vår beregningsmodell. Fra Oncolex' priser har vi ekskludert apotekets arbeidskostnader (beregnet av Oncolex) for tilrettelegging av kurer (Siri Mork, Sykehusapoteket ved Radiumhospitalet, personlig meddelelse). Vi har tatt med apotekets arbeidskostnader i en egen kostnadspost nedenunder.

| Tabell 4. Legemiddelkostnader per kurdeler. Basert på Oncolex (46). 2007-priser. |                                                                                                                 |                    |                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kur                                                                              | Dosering                                                                                                        | Kostnad, inkl mva. | Kommentar                                                                                                                                                                                            |
| Bevacizumab                                                                      | 5 mg / kg                                                                                                       | 13 450 kr          |                                                                                                                                                                                                      |
| FLIRI                                                                            | Irinotecan: 180 mg / m <sup>2</sup><br>5-FU: 500mg / m <sup>2</sup><br>Kalsiumfolinat: 60 mg / m <sup>2</sup>   | 3 150 kr           |                                                                                                                                                                                                      |
| FLOX                                                                             | Oxaliplatin: 85 mg / m <sup>2</sup><br>5-FU: 500 mg / m <sup>2</sup><br>Kalsiumfolinat: 100 mg / m <sup>2</sup> | 5 150 kr           | Oncolex beregner at 153 mg oxaliplatin trengs. I praksis vil klinikerne runde ned til 150mg. Da trengs et hetteglass mindre, tilsvarende ca. 1500 kr, noe vi har tatt hensyn til i vår FLOX-kostnad. |
| Cetuximab, 1.kur                                                                 | 400 mg / m <sup>2</sup>                                                                                         | 3*18 600 kr        | 18 600kr (inkl mva) per uke. (Vårt anslag, se vedlegg 2). Cetuximab gis ukentlig. 3 uker per kur.                                                                                                    |
| Cetuximab, 2.kur og videre                                                       | 250 mg / m <sup>2</sup>                                                                                         | 3*11 640 kr        | 11 640kr (inkl mva) per uke. Cetuximab gis ukentlig. 3 uker per kur                                                                                                                                  |
| Irinotecan (Camp-to)                                                             | 350 mg / m <sup>2</sup>                                                                                         | 4 350kr            | Gis 1 uke per kur på 3 uker                                                                                                                                                                          |

Tabellene 5-6 viser hvilke kurer pasientene får i hhv. hovedforløpene med bevacizumab og uten bevacizumab (standard-forløpet) i første-, andre- og tredjelinjebehandlingen i vår modell, og hvilke legemiddelkostnader som vi har antatt for hver kur. Ressursbruk og kostnad per kur er hentet fra tabell 4.

| Tabell 5. Kurer i hovedforløpet hvor pasientene får bevacizumab. Legemiddelkostnader per kur. |                                                                              |                                                          |                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------|
| Linje                                                                                         | Kur                                                                          | Kostnad per kur, inkl mva (kr)                           | Kommentar      |
| Førstelinde                                                                                   | - Bevacizumab + FLIRI<br>eller<br>- Bevacizumab + FLOX                       | 16 600 kr<br>eller<br>18 600 kr                          | 1 kur = 2 uker |
| Andrelinje                                                                                    | - FLOX<br>eller<br>- FLIRI                                                   | 5 150 kr<br>eller<br>3 150 kr                            | 1 kur = 2 uker |
| Tredjelinje                                                                                   | - Cetuximab + irinotecan, 1.kur<br>- Cetuximab + irinotecan, 2.kur og videre | 1.kur:<br>60 150 kr<br><br>2.kur og videre:<br>39 270 kr | 1 kur = 3 uker |

| Tabell 6. Kurer i hovedforløpet hvor pasientene IKKE får bevacizumab. Legemiddelkostnader per kur |                                                                              |                                           |                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------|
| Linje                                                                                             | Kur                                                                          | Kostnad per kur (kr), inkl mva            | Kommentar      |
| Førstelinde                                                                                       | - FLIRI<br>eller<br>- FLOX                                                   | 3 150 kr<br>eller<br>5 150 kr             | 1 kur = 2 uker |
| Andrelinje                                                                                        | - FLOX<br>eller<br>- FLIRI                                                   | Samme som i hovedforløpet med bevacizumab | 1 kur = 2 uker |
| Tredjelinje                                                                                       | - Cetuximab + irinotecan, 1.kur<br>- Cetuximab + irinotecan, 2.kur og videre | Samme som i hovedforløpet med bevacizumab | 1 kur = 3 uker |

## 2. Apotekkostnader

Sykehusapotekene blander og doserer legemidlene til kjemoterapi. Betalingen som apotekene får, varierer fra apotek til apotek. Sykehusapotekene ANS har gjort en beregning av arbeidspris for cytostatika (Hans-Petter H. Johannessen, Sykehusapotekene ANS, personlig meddelelse). Beregningene omfatter 19 sykehusapotek i Helse Sør-Øst RHF. Prisene baserer seg på tidsforbruket for ulike personellkategorier ved tilberedning av forskjellige type kurer/preparater, kostnader knyttet til lokaler, vedlikehold, kontroll, administrasjon m.m., dvs til reell gjennomsnittlig ressursbruk for disse oppgavene.

Prisene er avhengig av hvor kompleks tilberedningen av kurene er. Sykehusapotekene har delt dette inn i hhv. enkel, middels og komplisert tilberedning. Sykehusapotekene har oppgitt prisene med en minimums- og maksimumsverdi, for at hvert apotek skal kunne ta hensyn til lokale forhold i sine priser.

Vi har brukt middelveiden i prisintervallene i våre beregninger. Sykehusene betaler ikke mva for disse tjenestene.

Tabell 7. Anslag på apotekkostnaden for de ulike kurene.

| Fra Sykehusapotekene ANS | Antall<br>blandinger | Kostnader (eks mva).Kr |               |                 |
|--------------------------|----------------------|------------------------|---------------|-----------------|
|                          |                      | Middelveiden           | Engangsutstyr | Kostnad per kur |
| Bevacizumab+FLIRI        | 6                    | 2240                   | 360           | 2600            |
| Bevacizumab+FLOX         | 6                    | 2240                   | 360           | 2600            |
| FLIRI                    | 5                    | 1835                   | 300           | 2135            |
| FLOX                     | 5                    | 1835                   | 300           | 2135            |
| Cetuximab+irinotecan     | 4                    | 2000                   | 240           | 2240            |

Prisene i tabellen er basert på følgende enkeltpriser per blanding:

|                                                        | Enkel  | Middels | Komplisert |
|--------------------------------------------------------|--------|---------|------------|
| Minimum eks mva                                        | kr 300 | kr 320  | kr 420     |
| Maksimum eks mva                                       | kr 420 | kr 470  | kr 650     |
| Vi brukte følgende priser i våre beregninger (eks mva) | kr 360 | kr 395  | kr 535     |

I tillegg anbefaler Sykehusapotekene ANS at pris for engangsutstyr settes til kr. 60 eks. mva. per enhet.

## 3. Administrasjon av kurene

Sykepleiere tar blodprøver av pasienter som har sentrale venekatetere. De følger opp blodprøvesvar, har telefonsamtaler med pasienter. De kontrollerer kuren som er bestilt av lege, gir selve kuren og overvåker evt. reaksjoner og kontakter da lege. Dessuten samtaler de også mange ganger med pårørende.

Vi anslår sykepleierkostnadene per kur ved antall timer sykepleierne bruker per pasient per kur ganget med antatt timekostnad. Antall timer per kur er skjønnsmessig basert på kurbeskrivelsen fra Kreftavdelingen, Universitetssykehuset Nord-Norge HF (UNN HF) (34)

Timekostnaden har vi hentet fra Senter for økonomi og analyse ved UNN HF som har anslått timeprisen for sykepleiere ved Kreftavdelingens poliklinikk til 276 kr (Stig Bakken, personlig meddelelse). Tallet er framkommet ved å dividere samlede årlige pleiekostnader med anslått timetall ved klinikken i 2006.

Tabell 8. Anslag på kostnader til administrasjon av kurene

|                                     | Infusjonstid<br>samt annen tid<br>per kur<br>(timer). Anslag | Tiden som syke-<br>pleier bruker di-<br>rette på pasien-<br>ten. Anslag | Timekostnad.<br>Kr (inkl<br>arb.giveravgift og<br>sosial avgifter) | Kostnad<br>per kur. Kr |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Førstelinje: Bevacizumab+FLIRI/FLOX | 4-5                                                          | 2,0                                                                     | 276                                                                | 552                    |
| Førstelinje: FLIRI/FLOX             | 2-3                                                          | 1,0                                                                     | 276                                                                | 276                    |
| Andrelinje: FLIRI/FLOX              | 2-3                                                          | 1,0                                                                     | 276                                                                | 276                    |
| Tredjelinje: Cetuximab + irinotecan | 6-7                                                          | 3,0                                                                     | 276                                                                | 828                    |

#### 4. CT-scanning-kostnader

Felles for alle kurene i første- og andrelinje i vår analyse er evaluering før hver 5. kur. Evaluering innebærer CT-scanning av abdomen/bekken eller av andre organer som lunger, lymfeknutestasjoner, bløtvev osv. Vi antar også at sykehuset utfører en CT-scanning før legene starter første kur og før de beslutter å avslutte kurene. Derfor vil for eksempel en behandling på 15 kurer innebære 5 CT-scanninger – en før start, en før hhv. 5., 9., 13. kur og en til slutt.

For cetuximab + irinotecan i tredjelinje kommer evalueringen etter hver annen kur. For en behandling på seks kurer antar vi derfor fire CT-scanninger – en før start og deretter en etter hhv. kur 2, 4 og 6.

I mangel av primærkostnadsdata bruker vi poliklinisk taksthefte (47) for å anslå kostnadene ved CT-scanninger. Tabellen under viser hvilke PK (primærkategori)-takster vi har brukt i beregningene. Takstene inngår i en offentlig refusjonsordning som er basert på følgende forutsetninger i gjennomsnitt for hele den polikliniske virksomheten:

30 % av kostnadene er ment dekket ved refusjon, 10 % ved egenandel/pasientbetaling og 60 % ved rammebevilgninger (48,49). Det er ikke tilgjengelige data for hvor mye refusjon og egenandeler utgjør av de faktiske kostnadene for de takstene som inngår i vår undersøkelse. I gjennomsnitt dekker altså egenandel pluss takst 40 % av kostnadene, og dette er lagt til grunn for de kostnadene som inngår i analysen. For å få et anslag på hele kostnaden har vi derfor ganget summen av egenandel og takst med 2,5, vel vitende om at de fremkomne kostnadsestimater er usikre.

| Tabell 9. <b>Kostnader per CT-evaluering</b>        |        |             |            |           |
|-----------------------------------------------------|--------|-------------|------------|-----------|
|                                                     | Vekter | Enhetstakst | Takst (kr) | Kommentar |
| CT-scanning, kontrast flere bilder                  | 1,107  | 335         | 371        | PK 301    |
| CT-granskning                                       | 0,244  | 335         | 82         | PK 001    |
| Egenandel                                           |        |             | 200        | Takst 202 |
| Anslag på det som ikke dekkes av takst + egenandel: |        |             | 979        |           |
| CT-totalt                                           |        |             | 1631       |           |
| Kilde: Poliklinisk taksthefte (47)                  |        |             |            |           |

| Tabell 10. <b>Anslag på CT-kostnader per kur i vårt hovedscenario</b> |                      |              |                   |                         |                       |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------|-------------------|-------------------------|-----------------------|
| CT-totalt                                                             | Kostnad per scanning | Antall kurer | Antall Scanninger | Kostnad for alle kurene | Gj.sn.kostnad per kur |
| Bevacizumab+FLIRI                                                     | 1631                 | 15           | 5                 | 8157                    | 544                   |
| FLIRI/FLOX førstelinje                                                | 1631                 | 11           | 4                 | 6526                    | 593                   |
| FLIRI/FLOX andrelinje                                                 | 1631                 | 8            | 3                 | 4894                    | 612                   |
| Cetuximab + irinotecan, tredjelinje                                   | 1631                 | 6            | 4                 | 6526                    | 1088                  |

## 5. Polikliniske konsultasjoner

Polikliniske konsultasjoner gjøres i forkant av hver kur. Det brukes poliklinisk samtale-takst hver gang. Konsultasjonen er svært kort og bare for at legen skal ha sikre opplysninger før kur bestilles. Vi har antatt ved avslutningen av hver linjebehandling gjøres en fullstendig konsultasjon, med tilhørende takst. Også her har vi skalert opp med tanke på at takst + egenandel i gjennomsnitt er ment å dekke 40 % av kostnadene. Se beregningen av CT-scanning-kostnader over.

| Tabell 11. <b>Anslag på konsultasjonskostnader</b> |                             |
|----------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                    | Takst per konsultasjon (kr) |
| Enkel undersøkelse, takst                          | 31                          |
| Egenandel                                          | 280                         |
| Dekkes ikke av takst + egenandel (anslag)          | 467                         |
| Enkel undersøkelse, totalt                         | 778                         |
| Full undersøkelse, takst                           | 127                         |
| Egenandel                                          | 280                         |
| Ikke dekket av takst + egenandel (anslag)          | 611                         |
| Full undersøkelse, totalt                          | 1018                        |
| Kilde: Poliklinisk taksthefte (47)                 |                             |

## **6. Kostnader ved behandling og forebygging av bivirkninger**

Vi beregnet kostnader knyttet til følgende bivirkninger:

Sykehusinnleggelser som følge av

- a. infeksjoner/sepsis
- b. diaré
- c. tarmperforasjon
- d. arterisk tromboembolisme

Forebygging av kvalme ved bruk av ondansetron

Andre bivirkninger som forhøyet blodtrykk, akne (kviser) ved cetuximab-kur, kan også forekomme. Ved bruk av irinotecan får pasientene også middel mot diaré (Imodium) og evt. antibiotika. Utredningsgruppa har imidlertid vurdert de samlede kostnadene ved slike bivirkninger som relativt små – enten fordi de er svært sjeldne eller fordi kostnaden knyttet til hver bivirkning er lav - og derfor ikke tatt dem med i beregningene.

For behandlingen med bevacizumab + FLIRI/FLOX i første linje har vi antatt at 10 % av pasientene blir innlagt på sykehus, hovedsakelig som følge av infeksjoner (2/3 av 10 %) eller alvorlig diaré (1/3 av 10 %) (professor Jan Norum og overlege dr. med. Halfdan Sørbye, personlig meddelelse). Disse bivirkningene skyldes 5-FU og irinotecan. Vi har videre antatt at av de som får bevacizumab får hhv. 2 % tarmperforasjon (20) og 1,5 % arterisk tromboembolisme, og at disse bivirkningene må behandles på sykehus, med DRG-takster (50) som vist i tabellen under, vel vitende om at DRG-takster kun er en indikasjon på det faktiske kostnadsnivået for de enkelte prosedyrer. DRG-takster er ment å dekke om lag 40 % av kostnadene (50) og må skaleres opp til 100%. Kapitalkostnader er imidlertid ikke dekket av DRG, og er ikke tatt med i våre beregninger.

Av pasientene som behandles med kun FLIRI eller FLOX i første linje, har vi antatt at 8 % blir innlagt på sykehus, som følge av infeksjoner (2/3 av 8 %) eller alvorlig diaré (1/3 av 8 %) (professor Jan Norum og overlege dr. med. Halfdan Sørbye, personlig meddelelse), og at ingen får tarmperforasjoner eller tromboembolisme.

Det gis flere kvalmestillende midler. Vi har kun regnet på kostnadene for det klart dyreste, ondansetron (Zofran®), som blir brukt for alle kurene i vår modell. Vi har antatt at ondansetron 8 mg x 2 brukes 2 dager i forbindelse med hver kur.

For behandling i andre- og tredjelinje har vi antatt at bivirkningene med tilhørende kostnader er like i de to behandlingsforløpene i vår modell. Kostnadene vil således ikke påvirke kostnadseffektivitetsberegningene våre. I og med at vi har begrenset med data for omfang av og kostnader knyttet til disse bivirkningene har vi ikke tatt dem med i våre beregninger.

**Tabell 12.** Anslag på kostnader knyttet til bivirkninger i førstelinje i vårt hoved-scenario

|                                                 | Andel som får<br>bivirkning<br>og blir innlagt | DRG-<br>refusjons-<br>takst<br>per tilfelle<br>(50). Kr | DRG-takst<br>oppskalert<br>(fra 40 til<br>100 %) – dvs<br>kostnad per<br>innleggelse<br>Kr | Gjennomsnitts-<br>kostnad per<br>kjemo-terapi-<br>behandling. Kr | Antall<br>kurer i<br>behand-<br>ling | Kostna-<br>der per<br>kur. Kr | Kommentar/ DRG-<br>takster benyttet                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sykehusinnleggelse ved infeksjon/sepsis:        |                                                |                                                         |                                                                                            |                                                                  |                                      |                               |                                                                                                                                                         |
| Bevacizumab+FLIRI/FLOX                          | 6,67 %                                         | 25862                                                   | 64655                                                                                      | 4310                                                             |                                      |                               | DRG 416: Sepsis<br>ved infeksjøs-<br>sykdommer > 17 år                                                                                                  |
| FLIRI/FLOX, førstelinje                         | 5,33 %                                         | 25862                                                   | 64655                                                                                      | 3448                                                             |                                      |                               |                                                                                                                                                         |
| Sykehusinnleggelse ved diaré:                   |                                                |                                                         |                                                                                            |                                                                  |                                      |                               |                                                                                                                                                         |
| Bevacizumab+FLIRI                               | 3,33 %                                         | 16895                                                   | 42238                                                                                      | 1408                                                             |                                      |                               | DRG 172: Ondarte-<br>de sykdommer i<br>fordøyelseorg.<br>med bidiagnose<br>eller kompliseren-<br>de sykdom                                              |
| FLIRI/FLOX, førstelinje                         | 2,67 %                                         | 16895                                                   | 42238                                                                                      | 1126                                                             |                                      |                               |                                                                                                                                                         |
| Sykehusinnleggelse ved tarmperforasjon:         |                                                |                                                         |                                                                                            |                                                                  |                                      |                               |                                                                                                                                                         |
| Bevacizumab+FLIRI                               | 2,00 %                                         | 33616                                                   | 84041                                                                                      | 1681                                                             |                                      |                               | Vektet:<br>2/3: DRG 149:<br>større operasjoner<br>på tynn-<br>tarm/tykktarm<br>1/3: DRG 155:<br>Større op. på spi-<br>serør, magesekk,<br>tolvfinertarm |
| FLIRI/FLOX, førstelinje                         | 0,00 %                                         |                                                         |                                                                                            | 0                                                                |                                      |                               |                                                                                                                                                         |
| Sykehusinnleggelse ved arterisk tromboembolisme |                                                |                                                         |                                                                                            |                                                                  |                                      |                               |                                                                                                                                                         |
| Bevacizumab+FLIRI                               | 1,50 %                                         | 14556                                                   | 36389                                                                                      | 546                                                              |                                      |                               | Vektet:<br>1/2: DRG 479:<br>Karkirurgisk ope-<br>rasjon ITAD u/bk<br>1/2: DRG 145 Sir-<br>kulasjonssykdom-<br>mer ITAD                                  |
| FLIRI/FLOX, førstelinje                         | 0,00 %                                         |                                                         |                                                                                            | 0                                                                |                                      |                               |                                                                                                                                                         |
| SUM Sykehusinnleggelse                          |                                                |                                                         |                                                                                            |                                                                  |                                      |                               |                                                                                                                                                         |
| Bevacizumab+FLIRI                               |                                                |                                                         |                                                                                            | 7945                                                             | 15                                   | 530                           |                                                                                                                                                         |
| FLIRI/FLOX, førstelinje                         |                                                |                                                         |                                                                                            | 4575                                                             | 11                                   | 416                           |                                                                                                                                                         |
| Ondansetron mot kvalme                          |                                                |                                                         |                                                                                            |                                                                  |                                      |                               |                                                                                                                                                         |
| Bevacizumab+FLIRI                               | 100,00 %                                       |                                                         |                                                                                            |                                                                  |                                      | 338                           | Ondansetron Al-<br>pharma.<br>AUP kr 8449 for<br>100 tabletter 8mg<br>(51)<br>Antar 2 tabletter i<br>2dager per kur,<br>dvs 84,49 kr * 2* 2<br>= 338kr  |
| FLIRI/FLOX, førstelinje                         | 100,00 %                                       |                                                         |                                                                                            |                                                                  |                                      | 338                           |                                                                                                                                                         |
| Sum bivirkningskostnader per kur                |                                                |                                                         |                                                                                            |                                                                  |                                      |                               |                                                                                                                                                         |
| Bevacizumab+FLIRI                               |                                                |                                                         |                                                                                            |                                                                  |                                      | 868                           |                                                                                                                                                         |
| FLIRI/FLOX, førstelinje                         |                                                |                                                         |                                                                                            |                                                                  |                                      | 754                           |                                                                                                                                                         |

## 7. Dekning av pasienters utgifter til kost, losji og reise

Vi har ikke vært i stand til å finne nasjonale tall for antall pasientovernattinger, antall pasienttransporter per sykehusopphold generelt – og ved kjemoterapi spesielt. Derfor har vi basert oss på regionale data samt skjønn.

Vi bruker ikke satser for sykehushotell, da disse prisene ikke er de samme som de reelle prisene sykehusene betaler. Vi har fått opplyst fra Ullevål Universitetssykehus (juridisk rådgiver Trude Kolle Martini, personlig meddelelse) at det har blitt fakturert kr 680 (eks mva) per overnatting med helpensjon. Vi har benyttet dette tallet i våre beregninger.

Sykehuset dekker overnatting og kost innenfor visse rammer. Andel av pasientene som overnatter på sykehushotell eller annet hotell (eller tilsvarende) under kur har vi skjønnsmessig satt til 10 % på nasjonalt nivå. På grunn av kort reiseavstand overnatter ikke alle pasientene. Vi antar at for de som overnatter i kurene med FLIRI eller FLOX skjer overnattingen mellom dag 1 og dag 2. Kurene gis over to påfølgende dager. Vi antar derfor at pasientene overnatter 1 natt med helpensjon. Vi har ikke tatt med eventuelle medfølgende i disse beregningene.

Gjennomsnittlig kostnad per kur i første- og andrelinje blir da:  $0,1 \cdot 1 \cdot 680 \text{ kr} = 68 \text{ kr}$ . For tredje linje gis ikke kurene over to påfølgende dager, men en dag per uke. Slikt sett er overnatting muligens mindre påkrevd enn for første- og andrelinje. På den annen side er pasientene sykere på dette stadiet. Vi setter også her gjennomsnittlig kostnad per kur skjønnsmessig til 68 kr.

Fra Ullevål Universitetssykehus, pasienttransportavdelingens oppgjørsenhet (seksjonsleder Elisabeth Sandberg, personlig meddelelse), har vi fått tall for 2006 gjeldende for Helse Øst for oppgjør ved pasienttransport. Tallene gjelder for alle diagnoser. Vi har brukt tallene til å anslå gjennomsnittskostnad per pasientreise en vei, og kostnad per kur. Tallene er gjengitt i tabellen under.

Oppgjørsenheten opplyser at en ikke har gode tall for samkjøring, men mener at i Helse Øst er det nær 1 pasient per oppgjør. Vi setter derfor antall oppgjør lik antall pasientturer, selv om i det i noen områder av landet kan være større grad av samkjøring enn i Helse Øst.

Tabell 13. Reisekostnader (betalt av sykehuset/NAV). Inkl mva.

|               | Antall oppgjør, antas lik<br>antall turer for 2006 | Andel av<br>turene | Totalsum, kr | Pris per tur.<br>Kr | Veid gjennom-<br>snittsnitt kostnad<br>per tur i 2006 kr |
|---------------|----------------------------------------------------|--------------------|--------------|---------------------|----------------------------------------------------------|
| Taxi          | 1100000*                                           | 90,0 %             |              | 323*                |                                                          |
| Fly           | 1072*                                              | 0,1 %              |              | 2600*               |                                                          |
| Tog           | 1068*                                              | 0,1 %              |              | 290*                |                                                          |
| Egentransport | 120000*<br>(antall transaksjoner)                  | 9,8 %              | 53000000*    | 442                 |                                                          |
| Sum           | 1222140                                            |                    |              |                     | 337                                                      |

Tallene merket med \* er fra Helse Øst for 2006. De andre tallene er våre beregninger



Tabell 14. Reisekostnader per kur

| Behandlingstype                    | Veid snitt-<br>pris per tur | Turer<br>per kur | Pris per kur<br>(inkl mva). kr | Kommentar            |
|------------------------------------|-----------------------------|------------------|--------------------------------|----------------------|
| Bevacizumab+FLIRI, førstelinje     | 337                         | 3,8*             | 1279                           | en t/r = to turer    |
| FLIRI/FLOX, førstelinje            | 337                         | 3,8*             | 1279                           |                      |
| FLIRI/FLOX, andrelinje             | 337                         | 3,8*             | 1279                           |                      |
| Cetuximab + irinotecan tredjelinje | 337                         | 6                | 2020                           | tre t/r = seks turer |

\*) 3,8 turer framkommer slik: 10 % (overnatter) \* 2 turer + 90 % (overnatter ikke) \* 4 turer

### 8. Symptomlindrende behandling

Vi har kontaktet personer i Stiftelsen for industriell og teknisk forskning (SINTEF), Kunnskapssenteret, Seksjon for lindrende behandling (SLB) ved St-Olavs hospital samt søkt i Tidsskriftet for Den norske legeforening, men ikke funnet anslag på kostnader her. I vår beregningsmodell antar vi imidlertid at andelen som får symptomlindrende behandling er like i de to hovedforløpene i vår modell, og at symptomlindrende behandling er like kostbar i de to forløpene. Denne typen kostnader vil derfor ikke påvirke kostnadseffektiviteten av bevacizumab, og de er derfor utelatt fra modellanalysen.

### 9. Helsetjenestekostnader som er utelatt fra våre analyser

Kostnader ved innleggelser (utenom ved bivirkningene nevnt over):

- til kirurgi (vi har antatt at det ikke er forskjeller mellom de to hovedforløpene i vår modell)
- til kontinuerlige infusjoner. Dette er ikke relevant for Norge da vi ikke rutinemessig gir kontinuerlig infusjon av kjemoterapi i denne settingen.
- til Hickman/PICC/sentrale venekateter-innleggelser. Dette brukes ofte og pasientene innlegges/har dagkirurgi-opphold for å få dette innlagt (Hickmann). Dog er det ikke grunn til å anta at det er forskjell mellom de to hovedforløpene i vår modell.

### 10. Kostnader for andre aktører og samfunnsøkonomisk perspektiv

Andre aktører enn helsesektoren vil også ha kostnader ved kreftsykdom og kjemoterapi. Pasienter og pårørende har utgifter til reise, kost og losji som ikke dekkes av sykehuset men av pasienten selv, tidsbruk til reise og opphold ved kjemoterapi, produksjonstap ved fravær fra arbeidslivet eller ved nedsatt arbeidsevne. Pasientenes egenandeler er en del av finansieringen av CT-scanning og polikliniske konsultasjoner, og ligger allerede inne i våre kostnadsanslag for disse postene for helsesektoren. Pasientenes egenandelkostnad vil for de fleste ventelig summere seg til det årlige egenandeltaket (kr. 1660 i 2007)

I vår analyse har vi ikke anslått kostnadene for andre aktører av flere grunner: De altoverskyggende kostnadene vil falle på helsesektoren. Dessuten er datagrunnlaget for å anslå andre aktørers kostnader svært dårlig.

Dette medfører at når vi presenterer resultatene i et samfunnsøkonomisk perspektiv er det i praksis kostnadene for helsesektoren sett i et samfunnsøkonomisk perspektiv, dvs. kostnadene for helsesektoren med fratrekk av merverdiavgift.

## Tidsjustering/ Diskontering

Basert på generelle anbefalinger om diskonteringsrate fra Finansdepartementet i Norge har vi valgt å diskontere framtidige kostnader og helsegevinster med 4 % per anno (37). Dette gjør at *nåverdien*, dvs. verdien sett fra dagens ståsted, av framtidige kostnader og gevinster er lavere enn verdiene på tidspunktet de inntreffer. Dette er ikke en justering i fht inflasjon og framtidig prisnivå, men hensyntagen til at folk generelt tillegger kostnader og nytte nærmere i tid større vekt enn det som kommer i framtiden.

Vi har diskontert på denne måten:

### **Helseeffekt**

For overlevelse ut over ett år har vi diskontert levetid med 4 % pro anno. Vi har brukt vår kontinuerlige estimerte overlevelsesfunksjon som utgangspunkt for diskonteringen av helseeffekten for årene etter behandlingsstart. Overlevelseskurvene angir hvordan overlevelse over tid er fordelt blant pasientene. Vi har diskontert arealet mellom overlevelseskurvene – år for år.

### **Kostnader**

Vi har valgt å diskontere kostnadene som følger:

Hovedforløpet med bevacizumab:

Førstelinje: Bevacizumab + FLIRI/FLOX: Ingen diskontering

Andrelinje: FLOX/FLIRI: Diskontert med 4 %

Tredjelinje: Cetuximab + irinotecan: Diskontert med 4 %

Hovedforløpet uten bevacizumab:

Førstelinje: FLIRI/FLOX: Ingen diskontering

Andrelinje: FLOX/FLIRI: Ingen diskontering

Tredjelinje: Cetuximab +irinotecan: Diskontert med 4 %

Noe av førstelinjebehandlingen kan falle i andre år av forløpet. Andelen er imidlertid liten, og i mangel av data er kostnader ved førstelinjebehandling ikke diskontert.

## Usikkerhet og sensitivitetsanalyser

Det er knyttet større eller mindre grad av usikkerhet til alle de parametre som inngår i modellanalysen. Vi vil derfor se på hvor følsomme resultatene er for endringer i sentrale forutsetninger og anslag på variable i vår beregningsmodell. Vi utførte derfor enveis sensitivitetsanalyser, der vi systematisk endret verdien på en og en variabel, og så hvordan disse endringene slo ut i anslagene på kostnadseffektivitet, dvs. kostnad per vunnet leveår.

---

## LITTERATURGJENNOMGANG

---

Vi foretok en egen gjennomgang av litteratur om kostnadseffektiviteten av bevacizumab ved metastatisk kolorektalcancer. Vi utførte et systematisk søk etter norske og internasjonale studier, og gjennomførte en deskriptiv, kortfattet rapportering av disse studiene. Databasene vi søkte i er gjengitt nedenfor. Gjennomgangen er ment som en bakgrunn og sammenlikning for egen modellanalyse.

Vi vurderte funnenes relevans opp mot norsk praksis.

I vår gjennomgang av litteratur inkluderte vi studier som tilfredsstilte følgende for-  
håndsspesifiserte inklusjonskriterier:

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Populasjon:</b>   | 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 |
| <b>Intervensjon:</b> | Bevacizumab i kombinasjonsbehandling av metastatisk kolorektalcancer                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Studiedesign:</b> | Alle empiriske økonomiske evalueringer, dvs. analyser der kostnadene ble sammenholdt med helseeffekten. Vi ville således inkludere følgende type analyser: Kostnadseffektivitet-analyse, cost-utility-analyse og kostnad-nytte-analyse.                                                                              |
| <b>Endepunkt:</b>    | Kostnader per vunnet leveår<br>Kostnader per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)<br>Kostnad-nytte-tall                                                                                                                                                                                                            |

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. Søkerstrategien kan fås ved å kontakte Kunnskapssenteret.

Søket ble gjort av forskningsbibliotekar i samarbeid med hovedforfatter av denne rapporten. 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 sjekkliste for vurdering av helseøkonomiske evalueringer (52). Se vedlegg 3.

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

---

# Resultater

---

## HELSEØKONOMISK MODELLANALYSE

---

### Hovedscenario

Gjennomsnittlig totale kostnader per pasient er i de to behandlingsforløpene henholdsvis 461 000 kr (bevacizumabforløpet) og 214 000 kr (standardforløpet)(diskontert), i helsetjenesteperspektivet.<sup>3</sup> Gjennomsnittlig levetid basert på Hurwitz-studien var 1,98 år med bevacizumab og 1,57 år uten (udiskontert), tilsvarende en gjennomsnittlig leveårsgevinst på 0,41 år (0,37 år diskontert). Kostnaden per vunnet leveår (ICER) blir således 668 000 kr i helsetjenesteperspektivet og 549 000 kr i samfunnsperspektivet (diskontert). Forskjellen i kostnader mellom de to strategiene skyldes først og fremst bevacizumab-kostnaden (15 kurer á 13 450 kr koster 202 000 kr inkl. mva.).

---

<sup>3</sup> Kostnadene ved de to forløpene er veide kostnader for hele grenen (første-, andre-, og tredjeinjerebehandlingen), der andelen som får behandling er vektet. Merk at vi ikke har med kostnadene til symptomlindrende behandling (på grunn av manglende data). I vår modell påvirker imidlertid ikke dette anslagene for kostnadsforskjellene mellom de to forløpene – idet vi har antatt at andelen som får symptomlindrende behandling og at kostnadene til denne behandlingen er lik i de to forløpene.

Tabell 15. Hovedscenariet. Kostnader og vunne leveår.

|                                                   | Helsetjeneste-perspektiv<br>(inkl mva) | Samfunns-<br>perspektiv (eks mva) |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Kostnader (kroner, diskonterte)</b>            |                                        |                                   |
| Bevacizumabforløpet                               |                                        |                                   |
| - Legemiddelkostnader                             | 326 000                                | 261 000                           |
| - Øvrige helsetjenestekostnader                   | 136 000                                | 129 000                           |
| - Samlede kostnader                               | 461 000                                | 389 000                           |
| Standardforløpet                                  |                                        |                                   |
| - Legemiddelkostnader                             | 113 000                                | 90 000                            |
| - Øvrige helsetjenestekostnader                   | 101 000                                | 96 000                            |
| - Samlede kostnader                               | 214 000                                | 186 000                           |
| Merkostnader (Beverizumab- vs standardforløp)     |                                        |                                   |
| - Legemiddelkostnader                             | 213 000                                | 170 000                           |
| - Øvrige helsetjenestekostnader                   | 34 000                                 | 33 000                            |
| - Samlede kostnader                               | 247 000                                | 203 000                           |
| <b>Gjennomsnittlig overlevelse (år)</b>           |                                        |                                   |
| Bevacizumab-forløpet (udiskontert)                | 1,98                                   | 1,98                              |
| Standard-forløpet (udiskontert)                   | 1,57                                   | 1,57                              |
| Differanse, vunne leveår (udiskontert)            | 0,41                                   | 0,41                              |
| Differanse, vunne leveår (4 % diskontert)         | 0,37                                   | 0,37                              |
| Kostnad per vunnet leveår (ICER), diskontert. Kr. | 668 000                                | 549 000                           |

"Øvrige helsetjenestekostnader" inneholder kostnader til apotektkjenester (blanding av legemidler), administrasjon av kurene (sykepleiertid), CT-scanning, polikliniske konsultasjoner (lege-/sekretærressurser), forebygging og behandling av bivirkninger samt dekning av pasienters utgifter til reise, kost og losji.

### Virkning på samlede kostnader i helsesektoren

Vi vet ikke sikkert hvor mange pasienter som er aktuelle for bevacizumab ved kolorektalcancer i Norge. I utgangspunktet er bevacizumab aktuelt for pasienter som har metastatisk sykdom og er under 70 år (5) og i god allmenntilstand (WHO 0-1) uten andre alvorlige helseproblemer. Følgende "kvalifiserte gjetning" kan gi en indikasjon på antall pasienter:

Antall med kolorektalcancer i Norge er 3500 personer (1), hvorav 50 % har metastaser og hvorav 40 % er yngre enn 70 år. Av disse 700 pasientene vil 60 % være uaktuelle for bevacizumab fordi de allerede er svært syke eller av andre grunner (anslag - professor Jan Nørum og overlege dr. med. Halfdan Sørbye, personlig meddelelse)). Vi antar derfor at ca 280 pasienter vil være kandidater for behandling med bevacizumab i løpet av et år.

Merkostnadene i vårt hovedscenario er kr 247 000 inkl mva per pasient. Merkostnadene ved å velge bevacizumabstrategien kan således antas å være ca 70 millioner kroner (kr 247 000\*280) hvorav ca 56 millioner vil være bevacizumabkostnader.

Tallene er basert på 15 kurer med bevacizumab i hovedforløpet og 11 kurer FLIRI eller FLOX i standardforløpet i førstelinje.

### **Sensitivitetsscenarier**

Enveis sensitivitetsanalyser ser på effekten av endring i verdien for en variabel av gangen. Vi har foreløpig laget følgende enveis sensitivitetsscenarier:

#### **1. Ulike anslag på helseeffekt**

Effektanslaget i vårt hovedscenario har følgende begrensninger i forhold til våre beregninger:

1. Det er basert på kun en studie, Hurwitz et al (20)
2. Effekten i studier kan være større enn hva en oppnår i vanlig klinisk praksis, på grunn av seleksjon.
3. Det er basert på en sammenlikning av Bevacizumab + IFL med IFL alene. IFL-regimet inneholder de samme medikamenter som benyttes i det nordiske irinotecanbaserte regimet (FLIRI), men doser og administrasjonsmåter ved det nordiske regimet ser ut til å være mer effektivt enn IFL-regimet.<sup>4</sup> Det nordiske oxaliplatinbaserte regimet (FLOX) er også muligens mer effektivt enn IFL-regimet<sup>5</sup>. Det har derfor vært knyttet usikkerhet til om bevacizumab vil gi samme tilleggsgevinst som i Hurwitz-studien, når det brukes sammen med antatt mer optimale regimer som FLIRI eller FLOX (som antas likeverdige). Likheten mellom IFL og FLIRI og det faktum at vi ikke har andre randomiserte studier å støtte oss på, medførte valget av Hurwitz-studien som basis for vårt hovedscenario.. Usikkerheten som er anført, er bakgrunnen for sensitivitetsberegninger med lavere levetidsgevinst.

Det er ingen publiserte studier på nytteverdien av å legge bevacizumab til et oxaliplatinbasert regime som førstelinjebehandling. Det foreligger foreløpige data for en slik behandling. Dataene er vanskelige å tolke, men levetidsgevinsten ser ut til å være mindre enn ved å legge bevacizumab til et irinotecanbasert regime (53).

4. De publiserte dataene for overlevelse i Hurwitz et al (20) strekker seg til 31 måneder, noe som ikke er lenge nok til å få med hele virkningen på overlevelse. Vi har i en viss grad tatt hensyn til dette i vårt hovedscenario ved Weibullregresjonen.

Vi har gjort tre sensitivitetsanalyser - to med lavere effektanslag og et med mer optimistisk anslag enn i vårt hovedscenario.

---

<sup>4</sup> Dette er basert på følgende indirekte dokumentasjon: 1. FOLFOX ser ut til være mer effektivt enn IFL (16) og r IFL ((17). 2. IFL har markant økt 60-dagers mortalitet sammenliknet med bl.a. FOLFOX (19) 3. FOLFOX ser ut til å være likeverdig med FOLFIRI (12). 4. FOLFIRI ser ut til å være relativt likeverdig med FLIRI (10). 5. FLIRI og FLOX antas likeverdige (5,8)

<sup>5</sup> Se forrige fotnote

### Lavere anslag på effekt:

Punktene 2 og 3 over kan tyde på lavere effekt.

1. I en foreløpig upublisert randomisert fase III-studie (53) ble bevacizumab lagt til et oxaliplatinbasert regime (XELOX eller FOLFOX4), som kan sammenliknes med det norske FLOX-regimet, ved førstelinjebehandling av metastatisk kolorektalcancer. Median overlevelsesgevinst var 1,4 måneder, dvs. 0,12 år. Vi bruker denne leveårsgevinsten i vår ene sensitivitetsberegning. Dette er ca. 30 % av effekten i vårt hovedscenario.

2. I vår andre sensitivitetsberegning studerer vi effekten av en leveårsgevinst som ligger midt mellom 0,12 år ((53) og 0,41 år (20), dvs. 0,27 år. Dette er ca. 65 % av effekten i vårt hovedscenario.

### Høyere anslag på effekt

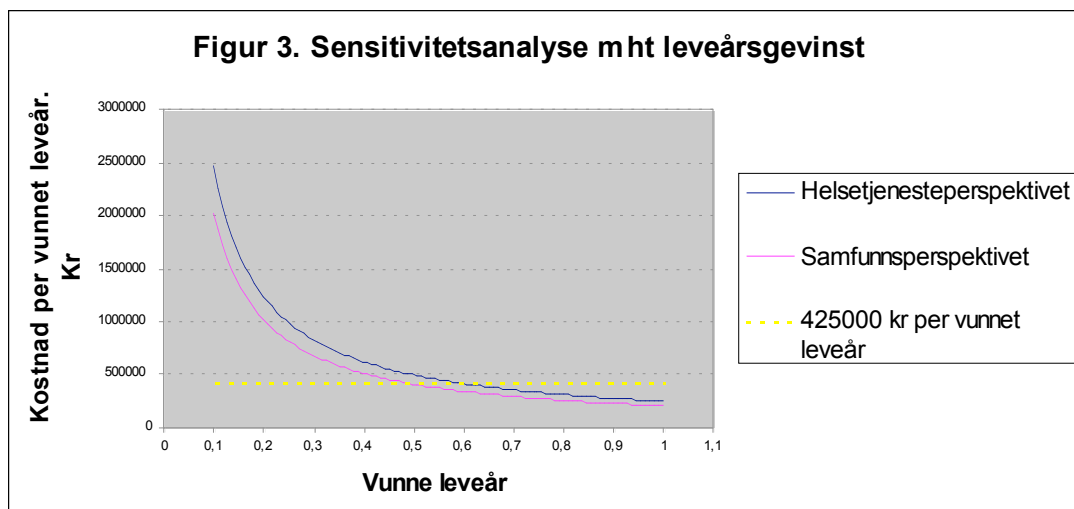
Vi har ikke holdepunkter for høyere leveårsgevinst enn det som er oppgitt i Hurwitz et al (20), men vil for å illustrere vår analyses følsomhet for variasjon i effektanslaget gjøre en sensitivitetsberegning der effekten er 35% høyere enn i vårt hovedscenario, dvs. 0,55 år.

Tabell 16. Sensitivitetsanalyser. Variasjon i leveårsgevinst. Virkning på kostnader per vunnet leveår. Helsetjenesteperspektivet

|                                                                 | 70% lavere effekt | 35% lavere av effekt | Hovedscenario                               | 35% høyere effekt |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------|---------------------------------------------|-------------------|
| <b>Kostnader (kroner, diskontert)</b>                           |                   |                      |                                             |                   |
| Bevacizumabforløpet                                             | 461 000           | 461 000              | 461 000                                     | 461 000           |
| Standardforløpet                                                | 214 000           | 214 000              | 214 000                                     | 214 000           |
| Merkostnader                                                    | 247 000           | 247 000              | 247 000                                     | 247 000           |
| <b>Gjennomsnittlig overlevelse (år)</b>                         |                   |                      |                                             |                   |
| Bevacizumabforløpet                                             |                   |                      | 1,98                                        |                   |
| Standardforløpet                                                |                   |                      | 1,57                                        |                   |
| Differanse, vunne leveår, udiskontert                           | 0,12              | 0,27                 | 0,41                                        | 0,55              |
| Differanse, vunne leveår, diskontert                            |                   |                      | 0,37                                        |                   |
| Kostnad per vunnet leveår (ICER). Kroner. (udiskonterte leveår) | 2 058 000         | 911 000              | 602 000<br>(668 000 ved diskonterte leveår) | 449 000           |

Anslagene på kostnad per vunnet leveår er således svært sensitive for variasjon i anslag på helseeffekten av bevacizumab, målt i vunne leveår. I scenariene over har vi kun variert anslagene på helseeffekt. Antall kurer er som i hovedscenariet. Det er antakelig en samvariasjon mellom antall kurer og helseeffekt ved at en lavere effekt er forbundet med et lavere antall kurer. Dette kan medføre at kostnadene per vunnet leveår i tabellen over blir for høye ved lave effektestimater – og tilsvarende for lave ved høye effektestimater. Data for samvariasjon mellom antall kurer og effekt er ikke tilgjengelig etter det vi kjenner til.

I figur 3 har vi simulert modellen med anslag på helsegevinst mellom 0,1 vunne leveår og 1,1 vunne leveår. Vi har holdt kostnadene som i våre hovedscenarier. Kurvene viser da sammenhengen mellom vunne leveår og kostnader per vunnet leveår – hhv. med helse-tjenesteperspektivet og samfunnsperspektivet i vår modell. Vi har også, for illustrasjons skyld, lagt inn en linje for 425 000 kr per vunnet leveår (31), som har vært tolket som Finansdepartementets øvre grenseverdi på et leveår (med andre ord hvor høy kostnaden kan være for tiltak som ansees å være kostnadseffektive). Dette er en av flere foreslåtte pragmatiske grenser for kostnadseffektivitet, som vi har referert til metodedelen av vår rapport. En ser at i våre beregninger stiger kostnaden per vunnet leveår relativt sterkt dersom leveårsgevinsten blir lavere enn anslaget på 0,37 i vårt hovedscenario.



## 2. Færre eller flere antall kurer i første linje, men med samme differanse i antall kurer

Vi har tatt utgangspunkt i hovedscenariet og sett på effekten av å øke antall kurer med tre både i intervensjonsarm og kontrollarm, slik at forskjellen på antall kurer fortsatt er den samme, fire.

Begrunnelsen for å øke antall kurer med tre i begge scenariene er som følger:

FLIRI/FLOX antas å være mer effektivt enn IFL. Da kan en tenke seg at FLIRI/FLOX kan gis over lenger periode før progresjon enn IFL. BICC-C-studien (18) angir median tid til progresjon for hhv. FOLFIRI (som Nordic 6-studien (10) viser er sammenliknbar effektmessig med FLIRI) og IFL til hhv. 7,6 og 5,8 måneder. Differansen er således 1,8 måneder. Dette multipliserer vi så med 78 %, som Hurwitz et al (20) sier var doseintensiteten til gruppen som fikk IFL, og får et anslag på reell kurtid-forskjell mellom FOLFIRI og IFL.; 1,40 måneder. Med 1 kur per 2 uker, får vi da en forskjell i antall kurer på 2,8 kurer. Vi ser derfor på et scenario der vi øker antall kurer med tre i første linje i begge forløpene.

Det kan være vanskeligere å begrunne en reduksjon i antall kurer – gitt at en skal oppnå samme effekt som i Hurwitz et al (20). Vi har likevel, for å illustrere betydningen av antall kurer i våre beregninger, sett på effekten av at antall kurer reduseres med tre i første linje i begge forløpene.



Tabell 17. Sensitivitetsanalyser. Variasjon i antall kurer. Virkning på kostnader per vunnet leveår. Helsetjenesteperspektivet

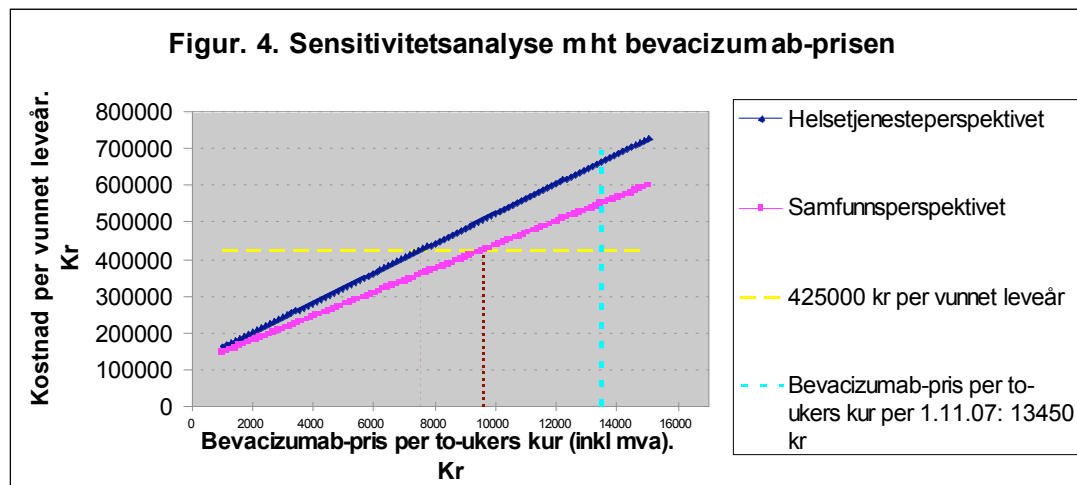
|                                               | Færre antall kurer<br>førstelinje,<br>begge forløp | Hovedscenariet | Flere antall kurer,<br>førstelinje,<br>begge forløp |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Antall kurer</b>                           |                                                    |                |                                                     |
| Bevacizumabforløpet, førstelinje              | 12                                                 | 15             | 18                                                  |
| Standardforløpet, førstelinje                 | 8                                                  | 11             | 14                                                  |
| Differanse                                    | 4                                                  | 4              | 4                                                   |
| <b>Kostnader (diskonterte, kroner)</b>        |                                                    |                |                                                     |
| Bevacizumabforløpet                           |                                                    |                |                                                     |
| - Legemiddelkostnader                         | 275 000                                            | 326 000        | 377 000                                             |
| - Øvrige helsetjenestekostnader               | 117 000                                            | 136 000        | 154 000                                             |
| - Samlede kostnader                           | 392 000                                            | 461 000        | 531 000                                             |
| Standardforløpet                              |                                                    |                |                                                     |
| - Legemiddelkostnader                         | 101 000                                            | 113 000        | 125 000                                             |
| - Øvrige helsetjenestekostnader               | 85 000                                             | 101 000        | 118 000                                             |
| - Samlede kostnader                           | 186 000                                            | 214 000        | 243 000                                             |
| Merkostnader (Beverizumab- vs standardforløp) |                                                    |                |                                                     |
| - Legemiddelkostnader                         | 173 000                                            | 213 000        | 252 000                                             |
| - Øvrige helsetjenestekostnader               | 32 000                                             | 34 000         | 36 000                                              |
| - Samlede kostnader                           | 206 000                                            | 247 000        | 288 000                                             |
| <b>Gjennomsnittlig overlevelse (år)</b>       |                                                    |                |                                                     |
| Vunne leveår, diskonterte                     | 0,37                                               | 0,37           | 0,37                                                |
| <b>Kostnad per vunnet leveår (ICER)</b>       |                                                    |                |                                                     |
| Kostnad per vunnet leveår (ICER)              | 556 000                                            | 668 000        | 779 000                                             |

Selv om forskjellen mellom antall kurer er den samme i disse følsomhetsberegningene, ser vi at kostnaden per vunnet leveår varierer en del. Dette skyldes at en viktig kostnadsdriver er kostnaden til bevacizumab. Denne kostnaden varierer med *antall* bevacizumab-kurer, uavhengig av forskjellen i antall kurer mellom forløpene.

### 3. Variasjon i bevacizumab-prisen

Legemiddelprisen til bevacizumab er iflg. Oncolex (46) kr 13450 (inkl mva) per to-ukers kur pr 1.11.2007 (apotekkostnader fratrukket). Vi har tatt utgangspunkt i vårt hovedscenario og variert denne prisen i følsomhetsanalyser.

**Figur 4.** Sensitivitetsanalyse – med variasjon i bevacizumab-prisen



Kostnader per vunnet leveår blir i vårt hovedscenario blir under 425 000 kr dersom bevacizumab-prisen blir lavere enn ca. kr 7500 (inkl mva) per to-ukers kur (sett i helsetjenesteperspektivet) og lavere enn ca. kr 9600 (inkl mva) kr per to-ukers kur (sett i samfunnsperspektivet). Dette indikerer en reduksjon i bevacizumab-prisen på hhv. ca. 45 % og 30 % sammenliknet med dagens kostnader.

#### **4. Variasjon i ikke-legemiddelkostnadene**

Kostnadene til annet enn legemidlene – dvs. kostnadene til apotek tjenester, administrasjon av kurer, røntgen, konsultasjoner, bivirkninger, reis, kost og losji er usikre.

Vi har tatt utgangspunkt i vårt hovedscenario og sett på effekt av at ikke-legemiddelkostnadene er hhv. 50 % lavere eller 50 % høyere enn i hovedscenarioet.

Tabell 18. Sensitivitetsanalyser. Variasjon i "Øvrige helsetjenestekostnader", dvs. kostnader til annet enn legemidler. Virkning på kostnader per vunnet leveår. Helsetjenesteperspektivet

|                                               | 50 % lavere<br>"Andre<br>kostnader" | Hovedscenariet | 50 % høyere<br>"Andre<br>kostnader" |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------|----------------|-------------------------------------|
| <b>Kostnader (diskonterte, kroner)</b>        |                                     |                |                                     |
| Bevacizumabforløpet                           |                                     |                |                                     |
| - Legemiddelkostnader                         | 326 000                             | 326 000        | 326 000                             |
| - Øvrige helsetjenestekostnader               | 68 000                              | 136 000        | 204 000                             |
| - Samlede kostnader                           | 394 000                             | 461 000        | 529 000                             |
| Standardforløpet                              |                                     |                |                                     |
| - Legemiddelkostnader                         | 113 000                             | 113 000        | 113 000                             |
| - Øvrige helsetjenestekostnader               | 51 000                              | 101 000        | 152 000                             |
| - Samlede kostnader                           | 164 000                             | 214 000        | 264 000                             |
| Merkostnader (Beverizumab- vs standardforløp) |                                     |                |                                     |
| - Legemiddelkostnader                         | 213 000                             | 213 000        | 213 000                             |
| - Øvrige helsetjenestekostnader               | 17 000                              | 34 000         | 51 000                              |
| - Samlede kostnader                           | 230 000                             | 247 000        | 264 000                             |
| <b>Gjennomsnittlig overlevelse (år)</b>       |                                     |                |                                     |
| Vunne leveår, diskonterte                     | 0,37                                | 0,37           | 0,37                                |
| Kostnad per vunnet leveår (ICER)              | 621 000                             | 668 000        | 714 000                             |

Vi ser at variasjonen i helsetjenestekostnader til annet enn legemidler (administrasjon og evaluering av kurer, m.m.) ikke gir nevneverdige utslag i kostnad per vunnet leveår.

---

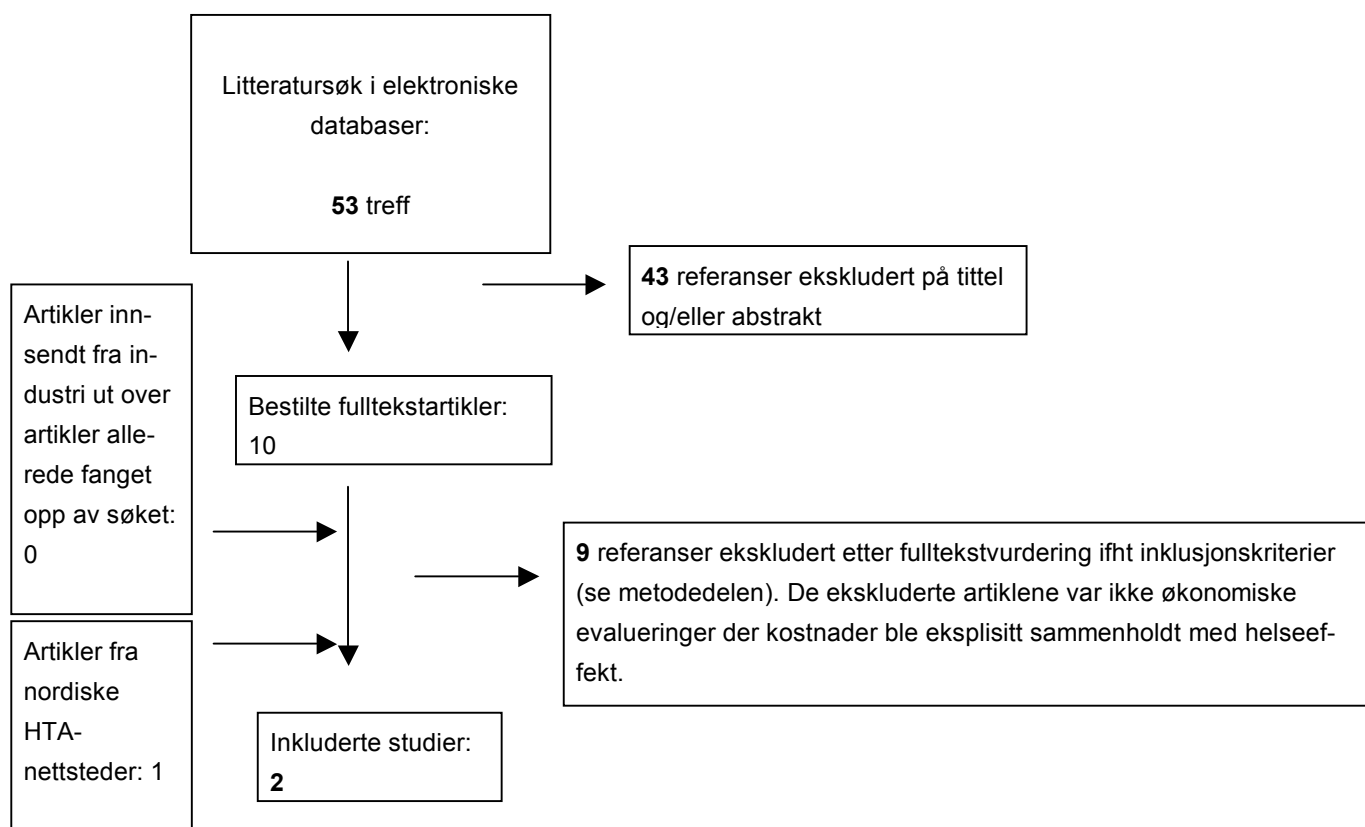
## LITTERATURGJENNOMGANGEN

---

### Identifisering av litteratur

En forskningsbibliotekar utførte litteratursøket 16. mars og 16. oktober 2007 (oppdatering av det første søket). Søket gav 53 referanser (figur 3). Vi innhentet ti av disse referansene i fulltekst. I tillegg innhentet vi én referanse fra nordiske Health Technology Assessment (HTA) -nettsteder og én etter kontakt med forfatteren av en av studiene vi inkluderte (36). To studier (36), (54) oppfylte inklusjonskriteriene. Den ene studien ble opprinnelig publisert som en HTA-rapport (36), men ble også etter hvert – i forkortet utgave – publisert som tidsskriftartikkel (55). I vår rapport bruker vi HTA-referansen. Vi mottok ingen studier fra produsenten (Roche) utover dem vi allerede hadde.

Vi mottok ingen studier fra produsenten (Roche).



**Figur 5.** Flytdiagram over identifisert litteratur

## Inkluderte studier

De to inkluderte artiklene var fra hhv. Storbritannia og Danmark. Skjemaer med vår vurdering av disse artiklene er i vedlegg 4. Under følger en kort beskrivelse og vurdering av studiene.

### *Tappenden et al, 2007 (36)*

Dette er en modellbasert helseøkonomisk evaluering gjort av School of Health and related research (SchARR), University of Sheffield, for NICE i UK. Evalueringen gjaldt første-linjebehandlingen av en gjennomsnittspasient med metastaserende kolorektalcancer. Det ble gjort to hovedsammenlikninger: 1) Bevacizumab i kombinasjon med IFL sammenliknet med IFL alene. 2) Bevacizumab i kombinasjon med 5FU/FA sammenliknet med 5FU/FA alene.

Perspektivet var helsetjenestens, og kostnadene for denne sektoren ble beregnet for de ulike behandlingene. Anslag for vunne leveår ble basert på de to på den tiden eneste relevante studiene gjennomført som randomisert kontrollert forsøk: Hurwitz et al (20) og Kabbinar et al (56).- Anslag på vunne kvalitetsjusterte leveår ble hentet fra andre kilder enn de to nevnte studiene, dvs. fra studier som ikke sammenlikner effekter av behandlingen vi ser på her, men som knytter anslag på helserelatert livskvalitet til ulike stadier av en kreftsykdom.

I hovedscenariet er resultatene for sammenlikning 1 (Bevacizumab + IFL vs IFL) slik:

- Vunne leveår er lik 0,41 og vunne kvalitetsjusterte leveår er lik 0,31.
- Kostnad per vunnet leveår: NOK 601 000<sup>6</sup> (£ 46853 – in 2004 prices)
- Kostnad per vunnet QALY: NOK 806 000 (£ 62857 – in 2004 prices)

I hovedscenariet er resultatene for sammenlikning 1 (Bevacizumab + 5-FU/FA vs 5-FU/FA) slik:

- Vunne leveår er lik 0,19 og vunne kvalitetsjusterte leveår er lik 0,18.
- Kostnad per vunnet leveår: NOK 1 085 000 (£ 84607 – in 2004 prices)
- Kostnad per vunnet QALY: NOK 1 137 000 (£ 88658 – in 2004 prices)

Forfatterne gjør følsomhetsanalyser der de endrer forutsetninger om anslag på viktige variable.

Vi har vurdert studiekvaliteten som overveiende god. Studien har likevel noen begrensinger, heriblant:

- Anslaget for vunne leveår er hentet fra kun to randomisert kontrollerte studier.
- Det synes som pasientene i intervensjonsarmen fikk mulighet til å få bevacizumab-behandling også etter progresjon.
- Rapporten med den økonomiske evalueringen oppgir ikke hvor mange behandlingssykluser (for førstelinje) som inngikk i beregningene<sup>7</sup>. Antallet sykluser er en viktig faktor i kostnadsanslagene.
- Anslagene på vunne QALYs er basert på indirekte sammenlikninger.

---

<sup>6</sup> Alle kostnadene oppgitt i NOK, i 2006-kroner i dette avsnittet. Se vedlegg 4 for resultater i £.

<sup>7</sup> På vår forepørsel svarer Paul Tappenden i SchARR at de etter avtale med NICE ikke har anledning til å oppgi antallet sykluser til oss.

### ***Sundhedsstyrelsen 2005 (54)***

Dette er en modellbasert helseøkonomisk evaluering gjort av Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering av Medicinsk Teknologivurdering i Danmark. Evalueringen gjaldt førstelinjehbehandlingen av samlet potensiell pasientgruppe i Danmark (850 pasienter) med metastaserende kolorektalcancer. Det ble gjort en hovedsammenlikning: Bevacizumab i kombinasjon med IFL sammenliknet med IFL alene.

Perspektivet var helsetjenestens, og kostnadene for denne sektoren ble beregnet for de ulike behandlingene. Anslag på vunne leveår ble basert på den eneste relevante studien gjennomført som randomisert kontrollert forsøk: Hurwitz et al (20).

I hovedscenariet er resultatene (Bevacizumab + IFL vs IFL) slik:

- Vunne leveår er lik 0,41

- Kostnad per vunnet leveår: NOK 564 000<sup>8</sup> (DKK 512 962 – in 2005 prices)

Forfatterne gjør følsomhetsanalyser der de endrer forutsetninger om anslag på viktige variable

Vi har vurdert studiekvaliteten som overveiende god. Studien har likevel noen begrensinger, heriblant:

- Anslaget på vunne leveår er hentet fra kun en randomisert kontrollert studie.-

- Det synes som om pasientene i intervensjonsarmen fikk mulighet til å få bevacizumab-behandling også etter progresjon.

- Rapporten med den økonomiske evalueringen antar i realiteten færre behandlingssykluser enn antallet behandlingssykluser i den kliniske effektstudien. Forfatterne bruker et dansk opplegg der kun de med respons får antall behandlingssykluser tilsvarende median tid til progresjon i effektstudien. Det er ikke slik pasientene er behandlet i Hurwitz-studien, da pasienter med stabil sykdom får videre behandling, en praksis som også følges i Norge. Dette medfører at det i de danske beregningene ikke er noen som får lenger behandlingstid enn median tid til progresjon i effektstudien. Dette betyr et lavere kostnadsanslag enn om en hadde antatt at *median* (ikke maksimal) behandlingstid i beregningene tilsvarte median behandlingstid i effektstudien. Antallet sykluser er en viktig faktor i kostnadsanslagene.

---

<sup>8</sup> Alle kostnadene oppgitt i NOK, i 2006-kroner i dette avsnittet. Se vedlegg 4 for resultater i danske kroner

---

# Diskusjon

I vår hovedanalyse har vi anslått at pasientene i gjennomsnitt lever 0,41 år lengre med bevacizumab i førstelinjehbehandlingen av metastatisk kolorektalcancer. Kostnaden per vunnet leveår er beregnet til 668 000 kr og 549 000 kr – sett fra hhv. helsetjenesteperspektivet og samfunnsperspektivet. Analysene er imidlertid meget usikre, blant annet på grunn av usikker leveårsgevinst. I det følgende vil vi drøfte analysene og deres mulige implikasjoner.

---

## METODE OG DATA

---

Vi har basert hovedanalysene på én eneste effektstudie (20) fordi det ikke er publisert flere relevante studier for vår modellanalyse for Norge. Denne studien ble publisert i 2004, og det er ikke publisert oppfølgingsstudier. Hurwitz-publikasjonen rapporterte ikke data for livskvalitet eller ressursbruk. Våre anslag for så vel leveårsgevinst som kostnader er derfor meget usikre. Sensitivitetsanalysen viser at det først og fremst er usikkerheten knyttet leveårsgevinsten som gjør kostnadseffektiviteten (kostnad per vunnet leveår) usikker, men usikkerhet om antall medikamentkurer bidrar også noe til usikkerheten. Vi har avstått fra probabilistisk sensitivitetsanalyse.<sup>9</sup>

Vi valgte en enkel beslutningstremodell fremfor en Markov-modell fordi: 1. Få pasienter lever mer enn 5 år. 2. Utvikling av en Markov-modell er meget arbeidskrevende. 3. Det mangler data for en Markov-modell. Vi anser imidlertid at en beslutningstre-modell gir tilstrekkelig grad av detaljering tatt i betraktning at leveårsgevinsten er basert på en forløpsanalyse ut ifra Weibullregresjoner.

---

<sup>9</sup> En probabilistisk sensitivitetsanalyse er basert på anslag for usikkerheten for enkeltparametre i modellen. Vi har imidlertid ikke velfunderte tall for usikkerheten for de fleste parametrene i vår modell. Vi har ikke funnet tall på usikkerheten (konfidensintervall osv.) for effekttestimatet og antall kurer i den kliniske hovedstudien (20). Eventuelle anslag på usikkerheten, dvs. sannsynlighetene for ulike verdier på variablene, ville i stor grad bli basert på gjetninger. Den samlede usikkerheten framkommet ved en probabilistisk sensitivitetsanalyse ville da i stor grad være basert på gjetninger. Anslagene på usikkerheten ville i seg selv være svært usikre. Vi er usikre på, hvor stor nytte en ville få av en slik øvelse, med det begrensede datagrunnlaget vi har. En kunne også risikere å gi inntrykk av å vite mer om usikkerheten enn det vi faktisk gjør.

---

## RESULTATER

---

Norske myndigheter har ikke fastsatt en øvre grense for verdien av et (godt) leveår (med andre ord hvor høy kostnaden kan være for tiltak som ansees å være kostnadseffektive). Det er heller ikke enighet i fagmiljøene om dette. Dersom man blant foreslåtte pragmatiske grenser for kostnadseffektivitet (nevnt i metodedelen i denne rapporten) tar utgangspunkt i Finansdepartementets retningslinjer ((31) som antyder kr 425.000, synes det ikke vist at behandling med bevacizumab er kostnadseffektivt etter vårt hovedscenario.

Med utgangspunkt i vårt hovedscenario har vi for illustrasjons skyld studert hva som skal til for at kostnad per vunnet leveår i vår modell, med våre forutsetninger, skal bli lavere enn 425000kr.

- Leveårsgevinst på minst 0,59 leveår (diskontert) i helsetjenesteperspektivet, dvs. minst 60 % større helseeffekt enn vi har i vårt hovedscenario.
- Leveårsgevinst på 0,48 leveår (diskontert) i samfunnsperspektivet, dvs. 30 % større helseeffekt enn vi har i vårt hovedscenario.

ELLER

- Bevacizumab-prisen lavere enn 7500 kroner per to-ukers kur mot 13 450 kr i vårt hovedscenario, dvs. ca 45 % lavere pris (sett i helsetjenesteperspektivet).
- Bevacizumab-prisen lavere enn 9600 kr per to-ukers kur mot 13 450 kr i vårt hovedscenario, dvs. ca. 30 % lavere pris (sett i samfunnsperspektivet).

ELLER

hvis helseeffekten kan oppnås ved vesentlig færre antall bevacizumab-kurer enn det vi har lagt til grunn i vårt hovedscenario (15 kurer).

ELLER

ved ulike kombinasjoner av større leveårsgevinst og lavere bevacizumab-pris enn i hovedscenariet vårt.

Under vil vi anføre mulige grunner til at kostnaden per vunnet leveår er hhv. for lav eller for høy i vårt hovedscenario:

*For lav kostnad per vunnet leveår:*

- For optimistisk anslag på vunne leveår.

- 1) Effekten i studier kan generelt være mer optimistiske enn hva en oppnår i vanlig klinisk praksis.
- 2) Med et antatt gunstigere standardregime i Norge enn i Hurwitz et al (20) kan noe av potensialet til bevacizumab allerede være tatt ut, slik at tilleggsgevinsten ved bevacizumab blir mindre enn i Hurwitz et al (20).



3) En bør her legge til at vårt effektanslag i hovedscenariet er høyere enn hva produsenten Roche la til grunn (0,29 år) i sin helseøkonomiske modell i sin Submission to NICE, se Tappenden et al (36).

- For lave anslag på bruken av bevacizumab. Det er mulig at effekten av bevacizumab i Hurwitz et al (20) er også utover førstelinje og for å få den fulle effekten skal brukes kontinuerlig gjennom første- og andrelinje (+ tredje linje osv). Det kan bety at kostnaden kan være enda høyere da det kan ligge en skjult utgift til videre bruk av bevacizumab etter progress for å få overlevelsesgevinsten til Hurwitz et al (20)

- Hvis bevacizumab fører til en forlenget overlevelse utover det som ligger i lengre behandlingstid i førstelinje (sammenliknet med de som ikke får bevacizumab), og det påløper helsetjenestekostnader knyttet til kolorektalcancer i denne "ekstratiden".

- Samfunnsøkonomiske merkostnader underestimert? Vi har ikke tatt med verdien av tidsbruk til kurene for pasienter og medfølgende, privatdekkede reise- og overnattingskostnader for pårørende, m.m. Vi antar imidlertid at dette er små summer sammenliknet med hva som allerede er tatt med i beregningene.

#### *For høy kostnad per vunnet leveår:*

- Vi har brukt legemiddelpriser fra Oncolox (46). I beregning av disse prisene har Oncolox ikke tatt med muligheten for at en kan samle opp pasienter og samordne behandlingen – slik at åpnete hetteglass kan brukes på neste pasient og ikke kastes. Det er dog ukjent hvor stort det reelle omfanget – og innsparingspotensialet - av slik "clustering" er.

- Mulige effekter på produktivitet hos pasientene. Dersom bevacizumab fører til at noen pasienter bedrer funksjonsevnen såpass at de øker/bedrer sin deltakelse i arbeidslivet i en periode. Alderen er imidlertid så høy for en gjennomsnittlig bevacizumab-pasient (60-62 år - overlege dr. med. Halfdan Sørbye, personlig meddelelse) og arbeidsførheten redusert under behandlingen at denne eventuelle gevinsten antas svært liten.

Våre beregninger er gjort med effektestimat basert på bevacizumab lagt til et irinotecanbasert regime. Det er ingen publiserte studier på nytteverdien av å legge bevacizumab til et oxaliplatinbasert regime som førstelinjebehandling. Selv om det irinotecanbaserte FLIRI-regimet og det oxaliplatinbaserte FLOX-regimet antas likeverdige, er det ikke sikkert at det å legge bevacizumab til FLOX gir tilsvarende leveårsgevinst.

I våre beregninger av kostnader i samfunnsperspektivet har vi trukket fra merverdiavgift, i tråd med bl.a. Legemiddelverkets retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser (44). Det er imidlertid også argumenter for, og en fagdebatt knyttet til, å inkludere merverdiavgift i de samfunnsøkonomiske kostnadene (57). I vårt tilfelle ville kostnadene i samfunnsperspektivet da komme opp på nivået til kostnadene i helsetjenesteperspektivet.

I vårt hovedscenario – og i følsomhetsberegningene – har vi antatt at behandlingen og ressursbruken i andre- og tredje linje er like i de to forløpene (med og uten bevacizumab i førstelinje). Anslagene på kostnader i andre- og tredje linje slår således ikke ut i kostnaden per vunnet leveår (bortsett fra at andre- og tredje linjebehandlingen kommer noe senere i forløpet for bevacizumab-gruppen, slik at det blir en ubetydelig forskjell i de diskonterte verdiene av disse kostnadene). Dette betyr at usikkerheten i kostnadanslagene på andre- og tredje linje ikke slår ut i kostnaden per vunnet leveår.

Pasientenes egenandeler skal strengt tatt ikke tas med i kostnadene i et helsetjenesteperpektiv, slik det nå gjøres i våre beregninger. I praksis vil imidlertid egenandelen per pasient summere seg til det årlige egenandeltak 1 (kr. 1660 i 2007) – i begge hovedforløpene. Forskjellen i helsetjenestekostnader (per pasient) mellom de to hovedforløpene vil derfor ikke påvirkes av egenandelene.

Vi har ikke målt behandlingseffekt i kvalitetsjusterte leveår, QALYs, slik Tappenden et al (36) gjør. Idet de vunne leveårene ved bevacizumab i overveiende grad leveres med en alvorlig kreftsykdom, er Tappenden et al (36) sine anslag på kostnader per vunnet QALY høyere (32 % høyere) enn kostnadene per vunnet leveår.

Litteraturgjennomgangen omfattet to studier – en fra England og en fra Danmark. Begge tok – i likhet med oss – utgangspunkt i effektestimaterne fra Hurwitz et al. (20). Og begge studiene kom opp med relativt høye kostnader per vunnet leveår. Dog var tallene noe lavere enn tallene i vårt hovedscenario. Dette må blant annet sees i lys av at anslagene på antall kurer enten ikke framgår (England) eller synes å være undervurdert (Danmark).

Hensikten med økonomisk evaluering er å gi beslutningstagere grunnlag for å treffe beslutninger som gir mest mulig helse innenfor knappe helsebudsjetter gitt de preferanser befolkningen har. I vår studie er det 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. Når vi i hovedscenariet bruker et anslag for gjennomsnittlig leveårsgevinst på 0,41 år (udiskontert), betyr ikke dette at **alle** pasientene lever 0,41 år lengre med bevacizumab-behandlingen. Et slik gjennomsnitt kan bety at noen pasienter får mindre enn 0,41 eller endog ingen effekt, mens andre får mer enn 0,41. Når noen få pasienter dør mindre enn 0,41 år etter påbegynt bevacizumab-behandling, har behandlingen helt sikkert gitt mindre livsforlengelse enn 0,41 år. Det betyr at andre pasienter nødvendigvis oppnår mer enn gjennomsnittet. Dessverre finnes det ingen metode for å utsi noe mer presist om hvordan behandlingseffekten fordeler seg i pasientgrupper. Vi har imidlertid god grunn til å tro at fordelingen påvirker pasientenes verdsetting. I en studie av et representativt utvalg av dansker fant man at folk verdsetter en behandling høyere når en mindre andel får en stor effekt enn når alle får en viss liten effekt (58). Respondentene skulle her verdsette en hjertebehandling. Det er rimelig å tenke seg at lignende preferanser 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 (Susan Sontag). Det kan vel tenkes at slike tids- og kulturbestemte oppfatninger påvirker verdsetting av behandlingseffekter. Man kunne for eksempel tenke seg at befolkningen, alt annet like, 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. Vi kjenner ikke til empiriske studier av dette, men vi kan heller ikke utelukke at det er slik. I tilfelle ville det være potensielle argumenter noen ville benytte i en prioriteringsdebatt.

I økonomisk evaluering antar man vanligvis at verdien (nytten) av en behandling øker proporsjonalt med økningen i levetid. Det finnes lite empirisk støtte for denne antagel-

sen, og upubliserte data tyder tvert imot på at leveårsgevinster på noen uker verdsettes lavt. Norsk Kreftplan (24) anfører 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 gir i vårt hovedscenario 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 (59). Den *relative* mereffekten, 0,41 år ekstra år utover 1,57 år uten bevacizumab, dvs. 26 % økning i gjenstående levetid, vil mange oppfatte som vesentlig. Mange pasienter takker ja til cellegiftbehandling av kreft med spredning der effekten er på samme nivå som det vi har beregnet for bevacizumab, eller endog lavere. Dersom man antar at dagens pasienter er informert om levetidsgevinsten ved den behandlingen de mottar, er det rimelig å anta at mange pasienter vil takke ja til bevacizumab-behandling dersom den blir offentlig finansiert.

---

## Konklusjon

Vi har gjennomført en modellbasert analyse av kostnadseffektiviteten av bevacizumab som førstelinjebehandling av metastatisk kolorektalcancer (tykk- og endetarmskreft) i Norge. Vi har undersøkt effekten av å legge bevacizumab til standard kjemoterapi. Beregningene er forbundet med betydelig usikkerhet, og resultatene bør derfor tolkes med forsiktighet.

I vår hovedberegning har vi anslått at kostnaden per vunnet leveår ved å legge bevacizumab til standard førstelinjebehandling med irinotecan- eller oxaliplatinbasert kjemoterapi er 668 000 kr sett i et helsetjenesteperspektiv og 549 000 kr sett i et samfunnsperspektiv. Kostnaden per vunnet leveår er, uavhengig av perspektiv, høyere enn flere pragmatiske grenser som har vært foreslått og benyttet for vurdering av kostnadseffektivitet i helsesektoren. Størstedelen av merkostnadene ved å legge bevacizumab til standard behandling er knyttet til prisen for bevacizumab. Anslaget på helseeffekten, målt i vunne leveår, er 0,41 år (udiskontert) i vår hovedberegning. Merkostnaden per gjennomsnittspasient er 247 000 kr i et helsetjenesteperspektiv og 203 000 kr i et samfunnsperspektiv.

Sensitivitetsanalysene viser at kostnaden per vunnet leveår er svært avhengig av anslaget for helseeffekt, avhengig av prisen på bevacizumab og av antall kurer i førstelinjebehandlingen, men i mindre grad avhengig av kostnader til annet enn legemidler, så som administrasjon og evaluering av kurer m.m.

Usikkerheten ved anslaget for helseeffekt er knyttet til at anslaget er basert på kun én relevant klinisk studie. Studien har begrenset oppfølgingstid (11- 31 måneder) og sammenlikner bevacizumab med et annet, og antakelig mindre effektivt irinotecanregime, enn det som nå er standard i Norge.

Tilsvarende analyser fra Danmark og England indikerer også relativt høye kostnader per vunnet leveår ved bruk av bevacizumab ved behandling av kolorektalcancer.

Kunnskapsgrunnlaget for helseøkonomisk evaluering av bevacizumab i Norge (og andre land) ville ha vært vesentlig bedre dersom en hadde flere relevante kliniske studier, med lang oppfølgingstid, og der bevacizumab ble sammenliknet med standardbehandling i Norge (og andre land).

Konklusjon: I tråd med analyser fra Danmark og England indikerer den norske analysen at tillegg av bevacizumab til standard irinotecanbasert førstelinjehandling ved metastatisk kolorektalcancer i gjennomsnitt gir en leveårsgevinst på 0,41 år. Analysen indikerer videre at kostnadene for denne gevinsten er høyere enn flere pragmatiske grenser som har vært foreslått og benyttet for vurdering av kostnadseffektivitet i helsesektoren. Det er imidlertid ikke gitt klare vedtak om hvilke grenser som skal gjelde for kostnadseffektiv behandling i Norge og om disse grensene er uavhengig av sykdomstype eller pasientens livssituasjon.

Vi har således ikke holdepunkter for å konkludere med at tillegg av bevacizumab til standard førstelinjehandling ved metastatisk kolorektalcancer er kostnadseffektivt. Beregningene er imidlertid usikre. Usikkerheten er særlig knyttet til estimatet for leveårsgevinst, som er basert på kun én klinisk studie, med et antakelig ikke-optimalt irinotecanregime og begrenset oppfølgingstid.

---

## BEHOV FOR VIDERE FORSKNING

---

- Kunnskapsgrunnlaget for helseøkonomisk evaluering av bevacizumab i Norge ville vært vesentlig bedre dersom en hadde flere, relevante kliniske studier, med lang oppfølgingstid, og der bevacizumab ble sammenliknet med relevant standardbehandling i Norge. En bør vurdere å oppdatere rapporten når flere, relevante kliniske effektstudier foreligger.
- I disse studiene burde en også samle god og konsistent informasjon om hva slags ressursinnsats – antall kurer, antall CT-kontroller, tidsbruk til administrasjon og tilrettelegging av kurer osv. – som skulle til for å oppnå en viss helseeffekt.
- Både for data for helseeffekt, ressursbruk og kostnader er det ønskelig å skaffe gode tall på usikkerheten knyttet til dataene.

---

## Referanse

1. Kreftregisteret. [www.kreftregisteret.no](http://www.kreftregisteret.no) (10-9-2007)
2. 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.
3. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD 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: 1413-8.
4. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H 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: 4085-91.
5. Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe. [www.ncgic.no](http://www.ncgic.no) (10-9-0007)
6. Kelly H, Goldberg RM. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4553-60.
7. Glimelius B, Jakobsen A, Graf W 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: 674-8.
8. Sørbye H, Glimelius B, Berglund A 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: 31-8.
9. Glimelius B, Ristamaki R, Kjaer M 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: 1868-73.
10. Glimelius B., Sørbye, H, Balteskard, L., and et.al. Randomised phase III multicenter trial comparing irinotecan in combination with either the Nordic bolus 5FU and folinic acid (5FU/FA) schedule (FLIRI) or the bolus/infused de Gramont schedule (FOLFIRI), in patients with metastatic colorectal cancer. ECCO 13--The European Cancer Conference, Paris, France; Abstract: 597, 2005.
11. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2084-91.

12. Tournigand C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229-37.
13. Sørbye H, Berglund A, Tveit KM 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: 982-8.
14. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM et al. 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: 1209-14.
15. Nygren P, Sorbye H, Osterlund P et al. 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: 203-17.
16. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 23-30.
17. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF et al. Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a North American Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3347-53.
18. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4779-86.
19. Sargent DJ, Niedzwiecki D, O'Connell MJ et al. Recommendation for caution with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 144-5.
20. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
21. Saltz, L. B., Clarke, S., Diaz-Rubio, E., and et al. Bevacizumab in combination with XELOX or FOLFOX4: Efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomised phase II trial in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO GI)*; abstract 238, 2007.
22. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007.
23. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-45.
24. Omsorg og kunnskap - Norsk kreftplan. Norges offentlige utredninger 1997; 20. Oslo: Statens forvaltningstjeneste, Seksjon statens trykning, 1997.
25. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2065-72.
26. Kozloff, M, Cohn, A., Christiansen, N., and 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). Proc Am Soc Clin Oncol, abstract 247, 2006.
27. Prioritering på ny. Gjennomgang av retningslinjer for prioriteringer innen norsk helsetjeneste. Norges offentlige utredninger 1997; 18. Oslo: Statens forvaltningstjeneste, Seksjon statens trykning, 1997.
  28. Helse- og omsorgsdepartementet. Lov om pasientrettigheter (Pasientrettighetsloven). Lovdata.<http://www.lovdata.no/all/nl-19990702-063.html> (10-9-0007)
  29. Helse- og omsorgsdepartementet. Forskrift om prioritering av helsetjenester, rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten, rett til behandling i utlandet og om dispensasjons- og klagenemnd. Lovdata.<http://www.lovdata.no/for/sf/ho/ho-20001201-1208.html> (10-9-0007)
  30. Kristiansen IS, Gyrd-Hansen D. Prioritering og helse - bør det innføres makspris for leveår? Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 54-7.
  31. Veileder i samfunnsøkonomiske analyser. Oslo: Finansavdelingen, Finansdepartementet, 2005.
  32. Ubel PA, Hirth RA, Chernew ME et al. What is the price of life and why doesn't it increase at the rate of inflation? Arch Intern Med 2003; 163: 1637-41.
  33. Appleby J, Devlin N, Parkin D. NICE's cost effectiveness threshold. BMJ 2007; 335: 358-9.
  34. Universitetssykehuset Nord-Norge. [www.unn.no/kreft](http://www.unn.no/kreft) (5-9-2007)
  35. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Prosjektplan for effekt av bevacizumab og cetuximab ved metastaserende kolorektalcancer (Del 1 - Klinisk nytte ). Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten.<http://www.kunnskapssenteret.no/index.php?back=2&artikkelid=782> (16-11-0007)
  36. Tappenden P, Jones R, Paisley S et al. Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. Health Technol Assess 2007; 11: 1-146.
  37. Behandling av kalkulasjonsrente, risiko, kalkulasjonspriser og skattekostnad i samfunnsøkonomiske analyser. Rundsskriv R109/2005 . Oslo: Finansdepartementet, 2005.
  38. Recchia F, Saggio G, Nuzzo A et al. Multicentre phase II study of bifractionated CPT-11 with bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil in patients with metastatic colorectal cancer pretreated with FOLFOX. Br J Cancer 2004; 91: 1442-6.
  39. Mabro M, Artru P, Andre T et al. A phase II study of FOLFIRI-3 (double infusion of irinotecan combined with LV5FU) after FOLFOX in advanced colorectal cancer patients. Br J Cancer 2006; 94: 1287-92.
  40. Ulrich-Pur H, Kornek GV, Fiebigler W et al. Multicenter phase II trial of dose-fractionated irinotecan in patients with advanced colorectal cancer failing oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy. Ann Oncol 2001; 12: 1269-72.
  41. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. J Clin Oncol 2003; 21: 2059-69.



42. Pfeiffer P, Nielsen D, Yilmaz M et al. Cetuximab and irinotecan as third line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure of irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil. *Acta Oncol* 2007; 46: 697-701.
43. Vincenzi B, Santini D, Rabitti C et al. Cetuximab and irinotecan as third-line therapy in advanced colorectal cancer patients: a single centre phase II trial. *Br J Cancer* 2006; 94: 792-7.
44. Statens legemiddelverk. Norske retningslinjer for legemiddeløkonomisk analyse til bruk ved refusjonssøknader.  
[www.legemiddelverket.no.http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_\\_\\_17833.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage___17833.aspx) (12-10-0007)
45. Drummond M, McGuire A. Economic evaluation in health care merging theory with practice. Oxford: Oxford University Press, 2001.
46. Oncolex. Nasjonalt register for medikamentell kreftbehandling.  
[www.oncolex.no.http://www.oncolex.no/NRMB/kursok.aspx](http://www.oncolex.no/NRMB/kursok.aspx) (5-9-2007)
47. Helse- og omsorgsdepartementet. Forskrift om godtgjørelse av utgifter til legehjelp som utføres poliklinisk ved statlige helseinstitusjoner og ved helseinstitusjoner som mottar driftstilskudd fra regionale helseforetak.
48. Helse- og omsorgsdepartementet. Behovsbasert finansiering av spesialisthelsetjenesten. Norges offentlige utredninger 2003; 1. Oslo: Statens forvaltningstjeneste, Seksjon statens trykning, 2003.
49. Helse- og omsorgsdepartementet. Inntektssystem for spesialisthelsetjenesten. St.meld. nr. 5 (2003-2004). Oslo: Statens forvaltningstjeneste, Seksjon statens trykning, 2003.
50. Innsatsstyrt finansiering 2007. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet, 2007.
51. Statens legemiddelverk. Prisdatabasen.  
[www.legemiddelverket.no.http://www.legemiddelverket.no/custom/templates/gzInterIFrame\\_\\_\\_1547.aspx](http://www.legemiddelverket.no/custom/templates/gzInterIFrame___1547.aspx) (5-9-2007)
52. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Håndbok: Slik oppsummerer vi forskning. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten.  
<http://www.kunnskapssenteret.no/index.php?show=133&expand=14,20,133> (10-9-0007)
53. Saltz, L., Clarke, S., Diaz-Rubio, E., and et al. Bevacizumab in combination with XELOX or FOLFOX4: updated efficacy results from XELOX-1 / N=16966, a randomised phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer. Abstract no. 4028. ASCO Annual Meeting 1-5 June, 2007.
54. 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.
55. Tappenden P, Jones R, Paisley S et al. The cost-effectiveness of bevacizumab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in England and Wales. *Eur J Cancer* 2007.
56. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3697-705.

57. Bech M, Christiansen T, Gyrd-Hansen D. Handling value added tax (VAT) in economic evaluations: should prices include VAT? *Appl Health Econ Health Policy* 2006; 5: 209-13.
58. Gyrd-Hansen D, Kristiansen IS. Preferences for 'life-saving' programmes: small for all or gambling for the prize? *Health Economics* (in press) 2007.
59. Wright JC, Weinstein MC. Gains in life expectancy from medical interventions--standardizing data on outcomes. *N Engl J Med* 1998; 339: 380-6.

---

# Vedlegg

---

## VEDLEGG 1: ESTIMERING AV OVERLEVELSE BASERT PÅ OVERLEVELSESKURVEN I HURWITZ ET AL (20)

---

Weibull-overlevelseshfunksjonen er gitt ved

$$S(t) = \exp(-\lambda t^{\gamma})$$

Dette kan omformes til en lineær sammenheng

$$\ln[-\ln S(t)] = \ln \lambda + \gamma \ln t$$

Resultatet av Tappenden et al (36) sine estimeringer av relasjonen over er gjengitt i tabellen under.

Tappenden hadde ikke pasientdata, og standardfeilene i tabellen undervurderer antakelig usikkerheten. Vi har fått parameterverdiene direkte fra Tappenden, da de ikke er gjengitt i (36)

### Weibull-estimeringer basert på Hurwitz-studien

| Overall survival |            | Mean    | SE     |
|------------------|------------|---------|--------|
| Bev arm          | Log lambda | -1,2257 | 0,0097 |
|                  | Gamma      | 1,5540  | 0,0194 |
| IFL arm          | Log lambda | -0,8142 | 0,0091 |
|                  | Gamma      | 1,4828  | 0,0176 |

Vi har så brukt parameterverdiene til å anslå overlevelse år for år, og så diskontert overlevelsestallene år for år. Se tabellen under. I summen har vi lagt sammen overlevelsen for hvert år og lagt til 0,5.

|         | lambda     | gamma | time | ln time | product | left side | =(-<br>lnS(t)) | S(t)        | S(t) diskon-<br>tert |
|---------|------------|-------|------|---------|---------|-----------|----------------|-------------|----------------------|
| BEV+IFL | -1,23      | 1,55  | 1,00 | 0,00    | 0,00    | -1,23     | 0,29           | 0,75        | 0,72                 |
|         | -1,23      | 1,55  | 2,00 | 0,69    | 1,08    | -0,15     | 0,86           | 0,42        | 0,39                 |
|         | -1,23      | 1,55  | 3,00 | 1,10    | 1,71    | 0,48      | 1,62           | 0,20        | 0,18                 |
|         | -1,23      | 1,55  | 4,00 | 1,39    | 2,15    | 0,93      | 2,53           | 0,08        | 0,07                 |
|         | -1,23      | 1,55  | 5,00 | 1,61    | 2,50    | 1,27      | 3,58           | 0,03        | 0,02                 |
|         | -1,23      | 1,55  | 6,00 | 1,79    | 2,78    | 1,56      | 4,75           | 0,01        | 0,01                 |
|         | -1,23      | 1,55  | 7,00 | 1,95    | 3,02    | 1,80      | 6,04           | 0,00        | 0,00                 |
|         | -1,23      | 1,55  | 8,00 | 2,08    | 3,23    | 2,01      | 7,43           | 0,00        | 0,00                 |
|         | <b>SUM</b> |       |      |         |         |           |                | <b>1,98</b> | <b>1,88</b>          |
|         |            |       |      |         |         |           |                |             |                      |
| IFL     | -0,81      | 1,48  | 1,00 | 0,00    | 0,00    | -0,81     | 0,44           | 0,64        | 0,62                 |
|         | -0,81      | 1,48  | 2,00 | 0,69    | 1,03    | 0,21      | 1,24           | 0,29        | 0,27                 |
|         | -0,81      | 1,48  | 3,00 | 1,10    | 1,63    | 0,82      | 2,26           | 0,10        | 0,09                 |
|         | -0,81      | 1,48  | 4,00 | 1,39    | 2,06    | 1,24      | 3,46           | 0,03        | 0,03                 |
|         | -0,81      | 1,48  | 5,00 | 1,61    | 2,39    | 1,57      | 4,81           | 0,01        | 0,01                 |
|         | -0,81      | 1,48  | 6,00 | 1,79    | 2,66    | 1,84      | 6,32           | 0,00        | 0,00                 |
|         | -0,81      | 1,48  | 7,00 | 1,95    | 2,89    | 2,07      | 7,94           | 0,00        | 0,00                 |
|         | -0,81      | 1,48  | 8,00 | 2,08    | 3,08    | 2,27      | 9,67           | 0,00        | 0,00                 |
|         | <b>SUM</b> |       |      |         |         |           |                | <b>1,58</b> | <b>1,51</b>          |

---

## VEDLEGG 2. BEREGNING AV ENKELTELEMENTER I KOSTNADENE

---

### Cetuximab, første kur

Oncolex (46) har ikke anslag på Cetuximab (hver uke) for 1.kur, men kun for 2.kur og videre kurer. Oncolex' anslag for 2.kur og videre kurer (vedlikehold, hver uke) er 11 640 kr (når apotekets arbeidskostnader er fratrasket) per kur-uke. Vi benytter dette anslaget. For 1.kur lager vi anslaget selv:

For kur 1 brukes 400mg cetuximab per m<sup>2</sup> kroppsflate. For en kroppsflate på 1,8 m<sup>2</sup> gir dette et behov på 720mg cetuximab. Dette dekkes av en pakning på 8 x 50ml (med styrke 2mg/ml) = 800mg, til en pris av 18 472 kr (AUP) (51). Tilsvarende beregning for kur 2 og videre kurer: 250 mg/m<sup>2</sup> \* 1,8m<sup>2</sup> = 450 mg, som dekkes av en pakning på 5 x 50 ml \* 2mg/ml = 500 mg, til en pris av 11 545 kr (AUP).

Vårt anslag for kostnad kur 2 og utover er altså: 11545kr per kur-uke og for 1.kur: 18 472 kr per kur-uke, dvs 1,6 ganger kostnadene for kur 2 og utover. Vi tar derfor Oncolex-kostnadene for kur 2 og utover og ganger med 1,6 for et anslag for kostnad for 1.kur: 11640kr \* 1,6 = 18 624 kr, avrundet: 18 600 kr.

### Apotekkostnader for tilrettelegging av kurer

Følgende er hentet fra Sykehusapotekene ANS sitt notat:

*Kurene som er satt opp i henvendelsen fra Kunnskapssenteret gis etter bestemte protokoller. For de legemidlene og kurene som er satt opp vil vår prismodell gi følgende tilberedningspriser:*

#### **FLOX kur:**

*Kuren består av til sammen 5 poser som gis over to dager (4 klassifisert som enkel, 1 klassifisert som middels: Min kr. 1.520, maks 2.150, i tillegg kommer tillegg for forbruk av engangsutstyr á kr. 60,- pr enhet, til sammen kr. 300,-).*

#### **FLIRI kur:**

*Kuren består av til sammen 5 poser som gis over to dager (4 klassifisert som enkel, 1 klassifisert som middels: Min kr. 1.520, maks 2.150, i tillegg kommer tillegg for forbruk av engangsutstyr á kr. 60,- pr enhet, til sammen kr. 300,-).*

#### **Bevacizumab + FLIRI:**

*Kuren består av til sammen 6 poser som gis over to dager (4 klassifisert som enkel, 2 klassifisert som middels: Min kr. 1.840, maks 2.620, i tillegg kommer tillegg for forbruk av engangsutstyr á kr. 60,- pr enhet, til sammen kr. 360,-).*

#### **Cetuximab + FLIRI :**

*Kuren består av til sammen 6 poser som gis over to dager (4 klassifisert som enkel, 1 klassifisert som middels, 1 klassifisert som komplisert: Min kr. 1.940, maks 2.800, i tillegg kommer tillegg for forbruk av engangsutstyr á kr. 60,- pr enhet, til sammen kr. 360,-).*

I beregningene over er det også tatt med blandekostnadene til kalsiumfolinat som ikke er et cytostatikum. Flere sykehus kan antakelig blande dette selv, men dette er ikke kostnadsfritt for sykehuset. I mangel av lokale sykehusdata for slike intern-blande-kostnader, bruker vi anslaget fra Sykehusapotekene ANS og tar det med sammen med de andre cytostatika-blande-kostnadene.

### VEDLEGG 3. SKJEMA FOR VURDERING AV KVALITET, HELSEØKONOMI<sup>10</sup>

#### Kritisk vurdering av økonomiske evalueringer<sup>11121314</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)

|            |                                                                                   | Ja / Uklart / Nei /<br>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?                                       |                                                    |

<sup>10</sup> Vi brukte en engelsk oversettelse av dette skjemaet – fordi en av forfatterne er engelskspråklige

<sup>11</sup> “What will NHS EED abstracts tell me?” <http://www.york.ac.uk/inst/crd/nfaq11.htm>

<sup>12</sup> Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic evaluations to the BMJ. BMJ 1996; 313: 275-283

<sup>13</sup> Drummond MF, Sculpher MJ. Methods for the Economic Evaluation of Health Care. Oxford University Press

<sup>14</sup> Drummond, Richardson, O'Brien, Levine. Users' guide to the medical literature. JAMA 1997; 277; 1552-1557

|                      |                                                                                                                  |  |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| ”                    | Er alle kostnader målt på en valid måte?                                                                         |  |
| ”                    | Er alle kostnader verdsatt på en valid måte?                                                                     |  |
| Tids-<br>dimensjonen | 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 4. VURDERING AV DE INKLUDERTE STUDIENE I GJENNOMGANGEN

| Describing questions (relevance for transferability) | Study: Tappenden et al (36),<br>The Independent economic assessment |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Study: Sundhedsstyrelsen (54)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P                                                    | What population is analysed?                                        | UK, pts with metastatic CRC recruited in 2 key RCT trials: AVF2107g (Hurwitz 2004), AVF2192g (Kabbinnavar 2005). Lower age than typical UK pts                                                                                                                                                                                                                                                       | Individuals with metastatic CRC in Denmark                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| I                                                    | What intervention is analysed?                                      | First line bevacizumab + IFL (irinotecan and 5-FU/FA)<br>First line bevacizumab + 5-FU/FA                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | First line treatment: bevacizumab + IFL (irinotecan and 5-FU/FA)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| C                                                    | What comparator is used?                                            | IFL alone<br>5-FU/FA alone                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | IFL alone                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| O                                                    | What outcome is used?                                               | ICERs:<br>Cost per LYG<br>Cost per QALY gained                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ICERs:<br>Cost per LYG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| S                                                    | What kind of economic evaluation is it? (e.g. CEA, CUA)             | CEA<br>CUA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | CEA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| B1                                                   | What method was used? (e.g. model, RCT etc.)                        | Model based evaluation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Model based evaluation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| B2                                                   | How long time analysed?                                             | Costs/Effects: Mean (overall) survival/ lifetime $\approx$ 1, 2 yrs depending on treatment group. Until all patients are dead (according to regression of Kaplan-Meier survival curves from the main effect studies)                                                                                                                                                                                 | "Under 1 year" (page 6), which is not 100% correct, since the survival curves used proceeds to more than 40 months (figure 1).                                                                                                                                                                                                                                                   |
| B3<br>B4                                             | What is the discount rate?<br>What currency is used?                | - Not discounted<br>- GBP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | - Not discounted<br>- DKK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| B5                                                   | Which year are the costs from?                                      | All costs inflated to 2004 prices                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2005                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| B6                                                   | CUA: How is QALYs measured? (e.g. standard gamble, time trade off)  | Indirect evidence (as the main effect studies did not measure HRQoL directly): Based on Health state utility score available within the literature HUI-3 (Ramsey 2000). From 4 identified utility studies for metastatic CRC                                                                                                                                                                         | Not relevant (not CUA)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Validity (internal and external)</b>              |                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Perspective                                          | Is the perspective relevant? (e.g. societal perspective)            | Yes, UK NHS (in accordance with NICE guidelines): Health care system perspective only                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Health care system perspective only                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Effects                                              | Are all effects (positive and negative) included?                   | Yes, appear to be a comprehensive coverage of relevant including adverse events from chemotherapy (e.g. hospitalisations)                                                                                                                                                                                                                                                                            | Yes, but quality of life effects should be discussed.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| "                                                    | Are all effects measured in a valid way?                            | LYG: Yes, data taken from the 2 relevant trials. However, regression to establish effect data for longer period than the trial was done, based on digital canning of the Kaplan-Meier curve in the trial study. Patients in the RCTs intervention arms were allowed to continue to receive bevacizumab-including therapy beyond disease progression.<br><br>QALY gained: No?: Only indirect evidence | LYG: Yes, data taken from the only relevant trial. However, regression to establish effect data for longer period than the trial was done, based on very rough linear regression of the Kaplan-Meier curve in the trial study. The patients in the trial might be a selected group (young?) compared with the actual patients in Denmark. Patients in the RCTs intervention arms |



|                                 |                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 |                                                                                                            | Utilities used are not from studies in the population or treatment groups (with Bev. being assessed here)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | were allowed to continue to receive bevacizumab-including therapy beyond disease progression.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                 | Are all effects valued in a valid way?                                                                     | LYG: Yes<br>QALY gained: No?: Only indirect evidence                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | LYG: Yes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Costs                           | Are all costs identified and included?                                                                     | Yes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Yes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| "                               | Are all costs measured in a valid way?                                                                     | Unclear/No. Not transparent how many treatment cycles that were assumed in the model simulations. Much of the costs are directly related to the number of cycles.<br>Resource use estimates per cycle are based on different non-systematic sources. However, they seem reasonable. Transparent reporting of resource use, unit cost assumptions (exception – assumption used on the mean number of chemo. Cycles from the 2 main RCTs?) | Unclear/No. Number of treatment cycles that were assumed in the model simulations, seems to be underestimated. No patient have a treatment duration longer than median progression free survival for the patients in the trial where the effect estimates were taken from. Much of the costs are directly related to the number of cycles.<br>Resource use estimates per cycle are based on different non-systematic sources. However, they seem reasonable |
| "                               | Are all costs valued in a valid way?                                                                       | Yes, comprehensive costing assessment and appropriate source of unit costs/prices Unclear. Drug price rebates are however not discussed. Resource unit costs estimates per cycle are based on different non-systematic sources. However, they seem reasonable                                                                                                                                                                            | Mostly yes. However drug price rebates not discussed. Drug prices measured as the pharmacies' drug sales prices<br>Resource unit costs estimates per cycle are based on different non-systematic sources. However, they seem reasonable                                                                                                                                                                                                                     |
| Time dimension                  | Is the time dimension relevant? (both long enough and the same for costs & effects)                        | Yes, relevant.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | No, see under item B2 above.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| "                               | Are future costs discounted properly?                                                                      | No, not discounted (however, short time horizon)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | No, not discounted                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Uncertainty                     | Is the uncertainty around parameters evaluated properly in sensitivity analyses?                           | Mostly yes, both univariate and probalistic (PSA), but not all details on the assumptions of the PSA is presented. No univariate sensitivity analysis on the drug prices nor the number of first line treatment cycles.                                                                                                                                                                                                                  | Yes/no, only univariate sensitivity analysis done, not probalistic (PSA). No univariate sensitivity analysis on number of treatment cycles                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Errors                          | Are there any obvious errors in the model/analysis?                                                        | Not apparently                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Not apparently                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Quality on the reporting</b> |                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| R1                              | Is enough information about the costs reported? (source, price, amount)                                    | No, not the total resource use (number of cycles). Else, the reporting seems fine.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Yes/No, some of the info is partially limited.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| R2                              | Are incremental costs and effects presented separately?                                                    | Yes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Yes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| R3                              | Are enough details about the model-/method presented? (reproducibility)                                    | A model/flow diagram would have been useful                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | A model/flow diagram would have been useful                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| R4                              | Have the authors in a satisfactory way accounted for the uncertainty in the uncertain parameter estimates? | Unclear. Not all reported                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Unclear. Not all reported                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                  |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                       |
|------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| R5               | Is the answer to the objective presented?            | Yes                                                                                                                                                                                                                                             | Yes                                                   |
| R6               | Are the conclusions in accordance with the analysis? | Yes                                                                                                                                                                                                                                             | Yes                                                   |
| R7               | Is the conclusion followed by appropriate warnings?  | Yes, uncertainties in the analytical results reported together with knowledge gaps in key assumptions on effects/costs are highlighted                                                                                                          | Yes                                                   |
| <b>Reporting</b> |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                       |
|                  | Effects of treatment                                 | LYG: 1,98; QALYs gained 1,44<br>LYG: 1,59; OALYs gained: 1,19                                                                                                                                                                                   | LYG: Not reported                                     |
|                  | Effects of control                                   | LYG: 1,57; QALYs gained 1,13<br>2) LYG: 1,41; OALYs gained: 1,01                                                                                                                                                                                | LYG: Not reported                                     |
|                  | Costs of treatment                                   | GBP 43006<br>GBP 37114                                                                                                                                                                                                                          | Only reported per treatment cycle (6 weeks): 60894DKK |
|                  | Costs of control                                     | GBP 23646<br>GBP 21459                                                                                                                                                                                                                          | Only reported per treatment cycle (6 weeks): 23359DKK |
|                  | Incremental Effects                                  | LYG: 0,41; QALYs gained: 0,31<br>LYG: 0,19; QALYs gained: 0,18                                                                                                                                                                                  | LYG per patient: 0,41                                 |
|                  | Incremental Costs                                    | GBP 19361<br>GBP 15654                                                                                                                                                                                                                          | per patient: DKK 209833                               |
|                  | Cost-effectiveness                                   | per LYG: GBP 46853<br>(= 601 000 NOK, 2006 prices);<br>per QALY gained year: GBP 62857<br>(=806 000 NOK, 2006 prices)<br><br>per LYG: GBP 84607<br>(=1 085 000 NOK, 2006 prices)<br>per QALY gained: GBP 88658<br>(=1 137 000 NOK, 2006 prices) | per LYG: DKK 512962<br>(= 564 000 NOK, 2006 prices)   |

Costs have been converted into Norwegian kroner (NOK) at contemporary average exchange rates, using historical data from the Central Bank of Norway.<sup>15</sup> These figures have then been adjusted to 2006 values based on the Consumer Price Index from Statistics Norway<sup>16</sup> and rounded to the nearest thousand.

<sup>15</sup> Source: Average annual exchange rates from the Central Bank of Norway:  
<http://www.norgesbank.no>

<sup>16</sup> <http://www.ssb.no/kpi/>