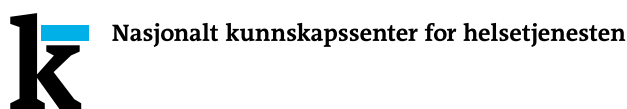


# Ny medikamentell behandling av brystkreft

## Adjuvant behandling med trastuzumab ved tidlig stadium av brystkreft - en helseøkonomisk analyse

Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 18–2006



**Om rapporten:** Denne rapporten vurderer de helseøkonomiske konsekvensene for bruk av trastuzumab ved brystkreft i tidlig fase. Brystkreft er den hyppigste formen for kreft hos kvinner og rammer ca. 2700 kvinner i Norge hvert år. Noen kvinner får en aggressiv type brystkreft kalt HER2-positiv brystkreft. Trastuzumab, også kjent som **Herceptin**, er en ny og lovende behandling. Ca 300 kvinner er aktuelle for denne behandlingen per år. **Metode :** Arbeidet er utført i samarbeid med en utredningsgruppe. Data fra norske brystkreftpasienter ble hentet fra Kreftregisteret. Analysen er videre basert på data fra internasjonale kliniske studier, annen vitenskapelige litteratur på området samt klinisk skjønn fra utredningsgruppen. Alle data, sammen med informasjon om kostnader er bygget inn i en simuleringsmodell der 50 år gamle kvinner med nyoppdaget brystkreft følges de neste 50 år, og hvor gjennomsnittlig levetid og livstidskostnadene for kvinnene beregnes. Rapporten er bestilt av Shdir og fagdirektørene i de regionale helseforetakene, og skal brukes i det fremtidige arbeidet med nasjonale handlingsprogram for kreftbehandling. **Hovedfunn:** • Levealderen kan *(fortsetter på baksiden)*

## Utredningsgruppe:

Seniorrådgiver Karianne Johansen, Kunnskapssenteret, (prosjektleder)

Prof. dr.med. Ivar Sønbo Kristiansen, HERO, Universitetet i Oslo

Prof. dr.med. Per Eystein Lønning, Universitetet i Bergen/Haukeland

Universitetssykehus

Overlege dr.med. Bjørn Naume, Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF, Oslo

Prof. dr. med. Jan Norum, Universitetssykehuset Nord Norge HF, Tromsø

Prof. dr.philos. Jan Abel Olsen, Det Medisinske Fakultet, Institutt for

Samfunnsmedisin, Tromsø

Prof. dr. med. Erik Wist, Ullevål Universitetssykehus, Oslo

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Postboks 7004, St. Olavs plass

N-0130 Oslo

(+47) 23 25 50 00

www.kunnskapssenteret.no

Rapport: 82-8121-112-1 ISSN 1503-9544

nr 18-2006

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten



(fortsettelsen fra forsiden) ventes å øke med gjennomsnittlig 2,7 leveår dersom en kvinne på 50 år i tillegg får adjuvant behandling med trastuzumab. • De gjennomsnittlige livstidskostnader fra et helsetjenesteperspektiv for dagens adjuvan- te brystkreftbehandling er kr 384 000 per pasient og kr 581 000 per pasient dersom trastuzumab gis i tillegg, herav kr 325 000 det første år. Dette utgjør kr 197 000 i merkostnad. Merkostnaden per vunnet leveår er kr 72 000. • Dersom fremtidige kostnader og leveår diskonteres med 3 % er kostnaden per vunnet leveår kr 152 000. Det tilsier at behandlingen er kostnadseffektiv. • Den største usikkerheten i analysen er knyttet til antatte langtidseffekter fordi oppfølgingstiden er relativt kort i de kliniske studiene. Dersom langtidseffektene skulle være dårligere enn antatt i simuleringen, eller dersom trastuzumab viser seg å gi "sene" bivirkninger, for eksempel fra hjertet, vil resultatene bli mindre gunstige.

Tittel	Ny medikamentell behandling av brystkreft. Adjuvant behandling med trastuzumab ved tidlig stadium av brystkreft - en helseøkonomisk analyse
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, direktør
Forfattere	Johansen, Karianne, Wisløff, Torbjørn
Utredningsgruppe	Kristiansen, Ivar Sønbo Lønning Per Eystein Naume, Bjørn Norum, Jan Norderhaug, Inger Natvig Olsen, Jan Abel Wist, Erik
ISBN	82-8121-112-1
Rapport	18-2006
Prosjektnummer	305
Antall sider	39
Oppdragsgiver	Sosial- og helsedirektoratet, RHF-fagdirektørene

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt, nytte og kvalitet av metoder, virkemidler og tiltak innen alle deler av helsetjenesten.

Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet. Det har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

**Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten**

Oslo, august 2006

# Innhold

Innhold .....	3
1. Oppsummering og kommentarer.....	7
1. Introduksjon .....	10
2. Metode: helseøkonomisk modell .....	10
2.1 Generelle betraktninger om helseøkonomiske evalueringer .....	10
2.2 Generelt om simuleringsmodellen .....	11
2.3 Aktuell pasientpopulasjon .....	11
2.4 Behandlingsalternativer som vurderes .....	12
2.5 Modellstruktur .....	13
2.6 Overgangssannsynligheter. ....	15
2.6.1 Sannsynligheten for å utvikle et lokalt tilbakefall fra sykdomsfri tilstand .....	16
2.6.2 Sannsynligheten for å utvikle metastatisk sykdom fra sykdomsfri tilstand .....	16
2.6.3 Sannsynligheten for å utvikle metastaser hos pasienter med lokalt tilbakefall .....	17
2.6.4 Sannsynligheten for død.....	17
2.7 Pasientdata angående sikkerhet.....	20
2.8 Sensitivitetsanalyser angående effekt.....	20
2.9 Kostnader og ressursbruk .....	21
2.9.1 Helsetjenestekostnader ved adjuvant behandling første året.....	21
2.9.2 Helsetjenestekostnader ved behandling av lokalt tilbakefall .....	22
2.9.3 Helsetjenestekostnader ved behandling av fjernresidiv .....	23
2.9.4 Kostnader relatert til pasient og familie .....	25
2.9.5 Kostnader som påløper i andre sektorer .....	26
2.10 Diskonteringsrater .....	26
3. Resultater.....	27
3.1 Oppsummering av kostnadseffektivitet Scenario A og B .....	27
3.1.1 Oppsummering av effekter i Scenario A og B .....	27
3.1.2 Oppsummering av kostnader i Scenario A og B .....	27
3.1.3 Marginal kostnadseffektivitet i Scenario A og B .....	28
3.2 Oppsummering av kostnadseffektivitet i sensitivitetsanalysene.....	28
3.3 Variasjon ved behandling av fjernresidiv.....	30
3.4 Oppsummering av kostnadseffektivitet ved kardiovaskulære bivirkninger.....	31
3.5 Kostnader som påløper i andre sektorer, Scenario F.....	32
3.6 Effekten av diskontering .....	33
4. Diskusjon.....	34
Organisering .....	35
5. Konklusjon .....	35
6. Referanser.....	36

## Forord

Denne rapporten er andre del av et oppdrag fra Sosial- og helsedirektoratet, med fokus på adjuvant behandling av brystkreft med trastuzumab. Sosial- og helsedirektoratet og RHF - fagdirektørene ba i oktober 2005 Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten om å vurdere bruk av trastuzumab (Herceptin) i adjuvant behandling av brystkreft. Adjuvant behandling gis i tillegg til hovedbehandlingen (for eksempel kirurgi) for å påvirke eventuelt gjenværende kreftceller hos pasienter der hovedbehandlingen forventes å kunne helbrede pasienten. Denne delen av oppdraget skal vurdere de helseøkonomiske konsekvensene av adjuvant behandling av brystkreft med trastuzumab.

Den helseøkonomiske evalueringen er utført i samarbeid med en utredningsgruppe bestående av:

- *Professor dr.med. Ivar Sønbo Kristiansen, HERO, Universitetet i Oslo*
- *Professor dr.med. Per Eystein Lønning, Institutt for indremedisin, Universitetet i Bergen, Haukeland Universitetssykehus, Bergen*
- *Overlege dr.med. Bjørn Naume, Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF, Oslo*
- *Professor dr. med. Jan Norum, Kreftavdelingen, Universitetssykehuset Nord Norge HF, Tromsø*
- *Professor dr.philos. Jan Abel Olsen, Institutt for Samfunnsmedisin, Universitetet i Tromsø*
- *Professor dr. med. Erik Wist, Onkologisk avdeling, Ullevål Universitetssykehus, Oslo*

Seniorrådgiver dr. scient. **Karianne Johansen** fra Kunnskapssenteret har vært prosjektleder.

Forskningsleder **Inger Natvig Norderhaug** og forsker Torbjørn Wisløff fra Kunnskapssenteret har deltatt i arbeidet. Prosjektgruppen er svært takknemlig for bidrag og hjelp fra Kreftregisteret ved Mette Kalager, leder for Mammografiprogrammet.

Alle medlemmene av utredningsgruppen har avgitt habilitetserklæring om at de ikke har kommersielle interesser eller bindinger som kan påvirke en objektiv vurdering av kunnskapsgrunnlaget. Det er redegjort for økonomiske og faglige forhold, samt oppgaver eller verv som er av relevans for prosjektet.

Karianne Johansen  
Prosjektleder

# Ordliste

<b>Adjuvant</b>	Behandling som gis i tillegg til hovedbehandlingen for å påvirke eventuelt gjenværende kreftceller
<b>Amplifisering</b>	Se forklaring under genamplifisering
<b>Antistoff</b>	stoffer som dannes i organismen ved tilførsel av antigen, dvs kroppsfremmede stoffer, og virker hemmende eller ødeleggende på disse
<b>Cytostatika</b>	Stoffer som stanser eller ødelegger vekst av celler. Benyttes i behandling av ondartede svulster
<b>Diskontere</b>	Justere for tidsforskjeller (diskontering). Ulike kostnads- og nytteelementene oppstår på forskjellige tidspunkt. Dette medfører at disse ikke kan sammenliknes uten videre. Den vanligste metoden for å kunne sammenligne kostnads- og nytteelementene som oppstår på ulike tidspunkt, er å regne disse om i nåverdi (diskontere).
<b>FEC</b>	Kombinasjon av behandling som gis som adjuvant kjemoterapi bestående av Fluorouracil + Epirubicin + Cyclofosamid
<b>Genamplifisering</b>	Enkelte gener kan hvis de dupliseres (kopieres) gi vekstfordeler til cellene. Amplifisering og høyere uttrykk av f.eks. en vekstfaktor reseptor i en celle, kan gi denne cellen en vekstfordel framfor de andre cellene. Genamplifisering av enkelte onkogen er observert i flere krefttyper.
<b>Hazard ratio</b>	Hazard måler risiko i et øyeblikk (moment), og kan derfor endre seg kontinuerlig (for eksempel vil hazard for død endre seg i det man krysser en trafikkert vei). En hazard ratio beskriver hvor mange ganger mer eller mindre en deltakers sannsynlighet er for å bli utsatt for en hendelse ved ett gitt tidspunkt hvis de mottar behandling sammenlignet med kontrollgruppen.
<b>HER2</b>	En reseptor i epidermal vekstfaktor – reseptor - familien. Human epidermal vekstfaktor 2.
<b>Helsetjeneste perspektiv</b>	I en helseøkonomisk analyse vil man da, kun inkludere kostnader og ressurser som påløper i helsetjenesten. For eksempel vil ikke produksjonskostnader bli tatt med.
<b>Kardiovaskulær</b>	Som hører til hjerte og kar.
<b>Kjemoterapi</b>	Medikamentell kreftbehandling.
<b>Kostnadseffektiv</b>	En behandling ansees som kostnadseffektiv, når behandlingens merkostnad står i et rimelig forhold til mereffekten.
<b>LVEF</b>	Venstre hjertekammer funksjon/venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon. Er et mål på hvor stor andel i prosent av venstre hjertekammers blodvolum som tømmes ut ved hvert hjerteslag. Engelsk begrep. the left ventricular ejection fraction
<b>Malign</b>	Ondartet.
<b>Metastase</b>	Fjernspredning = forplantning av svulst el. betennelse gjennom blod el. lymfekar til organer el. vev, og utvikling av svulst el. betennelse i pågjeldende organ el. Vev.

<b>Metaanalyse</b>	Kvantitativ samleanalyse der effekt mål fra enkeltstudier blir slått sammen og analysert statistisk. Ved denne tilnærmingen forsøker man å finne bedre holdepunkter for hva som er gyldig kunnskap, enn det man kan finne hver for seg.
<b>Monoklonalt</b>	Som er helt lik og ensartet
<b>NBCG</b>	Norsk Bryst Cancer gruppe
<b>OS</b>	Total overlevelse eller den observerte overlevelse. Alle dødsfall uansett årsak i tidsrommet fra diagnose/behandling til død. Engelsk. Overall Survival.
<b>Progreriere</b>	Fremskride
<b>Residiv</b>	Tilbakefall
<b>Stadium</b>	Kreft inndeles i stadier, I – IV, etter sykdommens utbredelse og alvorlighetsgrad. Stadium I svulster er lokaliserte, mens stadium II – IV svulster refererer til økende grad av spredning i kroppen. Svulststadium er en viktig prognostisk faktor.
<b>Sykdomsfri overlevelse</b>	Ved sykdom i tidlig stadium, tidsrommet fra diagnose /behandling til kreftsykdommen oppdages på nytt. Engelsk begrep. Disease-free survival
<b>Systemisk tilbakefall</b>	Tilbakefall av sykdom som rammer hele kroppen.
<b>Terapi naive</b>	Pasienter som ikke tidligere har mottatt behandling for sin kreftsykdom

# 1. Oppsummering og kommentarer

## Bakgrunn

Denne rapporten er andre del av et oppdrag fra Sosial- og helsedirektoratet og RHF - fagdirektørene med fokus på virkestoffet trastuzumab ved adjuvant behandling av brystkreft. Adjuvant behandling gis i tillegg til hovedbehandlingen (for eksempel kirurgi) for å påvirke eventuelt gjenværende kreftceller hos pasienten. Denne delen av oppdraget vurderer de helseøkonomiske konsekvensene av adjuvant behandling av brystkreft med dette virkestoffet. Trastuzumab markedsføres i Norge under produktnavnet Herceptin®.

## Problemstilling

Brystkreft er den hyppigste formen for kreft hos kvinner. Det finnes flere behandlingsregimer i tidlig fase av brystkreft. Men noen kvinner får en aggressiv type brystkreft, HER2-positiv brystkreft, som er forbundet med kortere overlevelse. Blant 20 -30 prosent av disse kvinnene er risikoen høy for tilbakefall og dødelig utgang. I svulstene til disse kvinnene forsterkes HER2-genet og det dannes unormalt høye nivåer av HER2-proteinet på overflaten av kreftcellene.

I Norge er trastuzumab godkjent til behandling av pasienter med metastatisk brystkreft (brystkreft med spredning), der kreftcellene viser økt forekomst av HER2- reseptorer. Foreløpige resultater (interimdata) fra flere store studier der trastuzumab er benyttet til behandling *i tidlig fase* av brystkreft, har blitt presentert ved kongresser og i fagfelleverderte tidsskrifter i løpet av 2005. Dette bruksområdet vil ventelig bli godkjent i Norge av norske legemiddelmyndigheter, da europeiske legemiddelmyndigheter (EMEA) den 27.april annonserte at man ville gi godkjenning . Markedsføringstillatelse i Norge kan da forventes i løpet av 3 måneder. Behandlingen vil kunne være aktuell for ca. 300 pasienter i Norge per år som har HER2- positiv brystkreft i tidlig fase. En omfattende systematisk gjennomgang av det eksisterende dokumentasjonsgrunnlaget for det nye bruksområdet adjuvant behandling av brystkreft med trastuzumab er publisert (1). Den gjennomgangen konkluderte med følgende:

- Trastuzumab viser en klar effekt på sykdomsfri overlevelse og overlevelse uten fjernspredning sammenlignet med standard kjemoterapi i de inkluderte studiene. Trastuzumab halverer risiko for tidlig tilbakefall av brystkreft.
- Det er for lite data tilgjengelig til å trekke sikre konklusjoner om forskjell i total dødelighet (dvs. død uansett årsak) grunnet den korte oppfølgingstiden.
- Behandling med trastuzumab innebærer en risiko for kardiovaskulære bivirkninger. Vanligst observert er redusert pumpefunksjon i hjertet. Slike alvorlige kardiovaskulære hendelser er



observert hos 0,5 % til 4,0 % selv om pasientene ikke hadde tegn til hjertesykdom før behandling. Ved forekomst av alvorlige kardiovaskulære hendelser har trastuzumab-behandlingen blitt avbrutt og pasientene har fått støttende hjertebehandling.

- Oppfølging av pasientene med hensyn til langtidsbivirkninger vil være viktig. Dette gjelder spesielt for mulige langtidsbivirkninger på hjertet.

En halvering av risiko for tidlig tilbakefall av brystkreft er et viktig resultat, men det må sees i forhold til hvor god dagens behandling er, bivirkninger, positive og negative langtidseffekter og kostnader ved behandlingen. Kostnader for det første års behandling av 300 pasienter er estimert til ca. 100 millioner kroner. Lov om pasientrettigheter slår fast at retten til behandling bare gjelder når kostnaden ved en behandling står i et rimelig forhold til effekten. Det er derfor viktig å vurdere mereffekt, og merkostnader ved adjuvant trastuzumab-behandling av brystkreft hos kvinner.

Det er et viktig element i vurderingen av behandlingen at man ikke vet noe om langtidseffektene (positive og eventuelt negative) fordi de kliniske studiene foreløpig bare er rapportert for ca. 4 års oppfølging. Denne helseøkonomisk analysen, som er utarbeidet sammen med en tverrfaglig utredningsgruppe, belyser dette nærmere. For å dokumentere hvor god dagens behandling er, ble data fra norske brystkreftpasienter hentet fra Kreftregisteret. Analysen er videre basert på data fra de internasjonale kliniske studiene, annen foreliggende vitenskapelige litteratur på området samt klinisk skjønn fra utredningsgruppen. Alle disse data sammen med informasjon om kostnader er bygget inn i en simuleringsmodell der 50 år gamle kvinner med nyoppdaget brystkreft følges de neste 50 år. Gjennom denne simuleringen kan man beregne gjennomsnittlig levetid og livstidskostnadene for kvinner med nyoppdaget brystkreft.

## **Resultater og konklusjon**

- I denne helseøkonomiske analysen er gjennomsnittlig levealder 77,5 år med dagens behandlingsregime. Scenariet er en 50 år gammel kvinne med nyoppdaget brystkreft i stadium 1 eller 2 og forekomst av HER-2 reseptorer. Levealderen kan ventes å øke med gjennomsnittlig 2,7 leveår, til 80,2 år, dersom denne kvinnen i tillegg får adjuvant behandling med trastuzumab.
- De gjennomsnittlige livstidskostnader fra et helsetjenesteperspektiv for dagens adjuvante brystkreftbehandling er kr 384 000 per pasient. Og kr 581 000 per pasient dersom trastuzumab gis i tillegg, herav kr 325 000 det første år. Dette utgjør kr 197 000 i merkostnad. Merkostnaden er altså kr 72 000 per vunnet leveår.

- Dersom fremtidige kostnader og leveår diskonteres med 3 % er kostnaden per vunnet leveår kr 152 000. Dette tilsier at behandlingen er kostnadseffektiv.
- Den største usikkerheten i analysen er knyttet til antatte langtidseffekter fordi oppfølgingstiden er relativt kort i de kliniske studiene. Dersom langtidseffektene skulle være dårligere enn antatt i simuleringen, eller dersom trastuzumab viser seg å gi "sene" bivirkninger, for eksempel fra hjertet, vil resultatene bli mindre gunstige.
- Resultatene forutsetter at trastuzumab brukes på samme måte som i studiene, dvs at kvinner med tegn til hjertesykdom ikke er aktuelle for behandlingen, og at behandlingen gis innen kort tid etter annen adjuvant behandling

# 1. Introduksjon

Den helseøkonomisk modellen som er utviklet i samarbeid med utredningsgruppen simulerer 50 års forløp av kvinner med HER-2 positiv, nyoppdaget brystkreft stadium 1 og 2. I simuleringsmodellen sammenlignes ett års standard adjuvant behandling med ett års standardbehandling pluss trastuzumab. Deretter får alle pasientene en vanlig oppfølging av sykdommen og ytterligere behandling av eventuelle tilbakefall eller fjernspredning. Data fra Kreftregisteret er benyttet for å beregne overlevelse med dagens standard adjuvantbehandling i Norge. Resultater fra interimanalysene i de kliniske studiene er ekstrapolert og effekten modelleres i flere ulike scenarier for å belyse pasientens mulige forventede estimerte livstid og livstidskostnader ved behandling.

## 2. Metode: helseøkonomisk modell

### 2.1 Generelle betraktninger om helseøkonomiske evalueringer

Helseøkonomiske evalueringer er ment å skulle hjelpe beslutningstakere å prioritere mellom ulike tiltak i samsvar med de overordnede målsettinger for helsevesenet. Når en viktig målsetting er å ”få mest mulig helse for pengene”, vil slike analyser derfor være spesielt opptatt av å sammenholde samfunnets ressursbruk mot effekten eller nytten av de ulike alternativene. I litteraturen skiller man mellom ulike typer analyser. Det viktigste skillet dreier seg om hvorvidt effekten eller nytten er uttrykt i helseenheter, eller i penger. Når den er målt i penger, omtales det som *kostnad-nytte analyser*. Her verdsettes helseforbedringer i folks betalingsvilje, eller i samfunnets produksjonsgevinster som følger av at de behandlede går tilbake i jobb. Når effekten er målt i helsetermer, snakker vi om *kostnad-effekt analyser* (2, 3). De fleste helseøkonomiske evalueringer er av typen kostnad-effekt analyse. Her benytter man medisinske endepunkter (leveår mv.) for å tallfeste helseeffekten. I denne formen sammenlikner man kostnad og effekt for to eller flere alternative tiltak eller programmer hvor effekten måles i naturlige enheter, f.eks. vunne leveår eller oppdagede krefttilfeller. Kliniske studier har som mål å dokumentere effekten i sykdomsspesifikke ”naturlige enheter” basert på funksjonsmålinger eller vunne leveår. Dersom man ønsker å trekke livskvalitet med i vurderingen benyttes kvalitetsjusterte leveår (quality-adjusted-life-years, QALYs) som effektmål. Fordelen med QALY-analyser er at resultatene kan anvendes ved prioriteringer uavhengig av om alternativene påvirker levetid, livskvalitet eller begge deler. Fordi helsevesenet har utilstrekkelige informasjonssystemer, blir data både om ressursforbruk og hva ressursene koster i kroner nødvendigvis usikre. Uenighet om metodevalg vil også kunne påvirke resultatene (4). Usikkerhet i kostnadsanslag er likevel oftest mindre enn usikkerhet i helseeffekt.

Ulike forutsetninger kan gjøres i kostnad-effekt analyser, avhengig av hvilke kostnader og økonomiske konsekvenser som legges til grunn for analysen. En avgrenset analyse, fra et såkalt helsetjenesteperspektiv, vil kun inkludere kostnader og konsekvenser for helsetjenesten. En analyse med et bredere perspektiv, et såkalt samfunnsperspektiv vil også inkludere kostnader som faller utenfor helsesektoren. I kostnad-effekt analyser er man spesielt opptatt av å måle merkostnader og mereffekt (marginal kostnad og marginal effekt) av en ny behandling sammenlignet med en eksisterende behandling.

## **2.2 Generelt om simuleringsmodellen**

Modellen følger en gruppe 50 år gamle kvinner med nyopptaget brystkreft uten påvist fjernspredning. Kvinnene antas å være i tilstanden "frisk" etter at den adjuvante behandlingen er avsluttet. Kvinnene følges år for år i en såkalt Markov-modell der de er utsatt for hendelser som bringer de over i en ny tilstand. Det første års behandlingskostnader blir fanget opp for alle pasienter enten de får standard adjuvant behandling eller tillegg av trastuzumab. For hvert år er kvinnene utsatt for en viss risiko for lokalt tilbakefall eller fjernspredning. Det antas at pasientene i så fall får en standard behandling etter gjeldende retningslinjer, dersom tilbakefall oppstår.

## **2.3 Aktuell pasientpopulasjon**

Litt over 50 % av brystkrefttilfellene forekommer hos kvinner mellom 45 og 64 år, mens kun 10 % forekommer hos kvinner under 45 år. Gjennomsnittsalderen blant kvinner med brystkreft i Norge er 61 år på diagnosetidspunktet (8). En forsterking av HER2-genet inntreffer hos 20-30 % av pasientene (9-12), og er assosiert med en mer aggressiv form for brystkreft med dårligere overlevelse. Det er likevel usikkert hvor mye dårligere overlevelse disse pasientene har. I to studier er det påvist at pasienter med HER2-ekspressjon har omtrent dobbelt så høy dødelighet som andre brystkreftpasienter (16,17). I denne analysen valgte vi følgelig å legge til grunn en relativ dødsrisiko på 2 med høyere og lavere verdier i sensitivitetsanalyser. Årsaken til dette er at Kreftregisterets dødelighetstall omfatter pasienter med og uten HER2-ekspressjon. Totalt antall HER2-positive kvinner i Norge, samt de som er aktuelle for behandling er vist i Tabell 1. En nærmere forklaring av hvordan dette fremkommer er beskrevet i Del 1 av rapporten (1).

Tabell 1. Beregning av antall pasienter med brystkreft som mottar adjuvant kjemoterapi og er egnet for behandling med trastuzumab

Alder	Brystkrefttilfeller (N)	Antall som får adjuvant kjemoterapi*	HER2 positive aktuell for behandling med trastuzumab
20-24	3	2	1
25-29	13	10	3
30-34	29	23	7
35-39	72	58	17
40-44	154	123	37
45-49	237	190	57
50-54	337	270	81
55-59*	432	138	41
60-64*	345	110	33
65-69*	301	96	29
70-74	184	0	0
75-79	220	0	0
80-84	201	0	0
85+	166	0	0
Totalt	2694	1021	306

\*I alderen 55-70 år avhenger antallet som får adjuvant kjemoterapi av hormonreseptor status

Totalantallet basert på forekomsten i Norge i 2003 blir dermed 306. Gjennomsnittsalderen for disse vil være ca. 50 år. I henhold til anbefalinger om bruk av adjuvant kjemoterapi vil det være færre pasienter over 55 som vil være aktuelle for trastuzumab. Noen få vil utgå pga. kardialstatus slik at ikke alle kandidater vil få behandling. Dette gjelder særlig eldre pasienter. I den helseøkonomiske modellen benyttes derfor data på overlevelse fra en kohort på 46-55 år fra Kreftregisteret, samt data fra Statistisk Sentralbyrå (15) på overlevelse av kvinner i alderen 50 år.

## 2.4 Behandlingsalternativer som vurderes

Målsetting ved behandling av lokalisert brystkreftsykdom (stadium 1 og 2) er at pasientene skal helbredes (kurativ målsetting), mens den ved metastatisk sykdom er lindring og livsforlengelse. Den primære kirurgiske behandlingen har som mål å fjerne svulsten og eventuell regional spredning. Adjuvant kjemoterapi og endokrin behandling gis for å redusere risikoen for tilbakefall og dermed øke overlevelsen. Strålebehandling gis dels for å redusere risiko for lokalt og regionalt residiv men også for å redusere forekomst av fjernresidiv. Trastuzumab er i studiene benyttet etter standard adjuvant kjemoterapeutisk behandling som i Norge i dag er en kombinasjon av 5-fluorouracil, epirubicin-og cyklofosamid (FEC<sub>100</sub>). Sammenligningsalternativet vil derfor være slik presentert nedenfor og vist i Tabell 2 og 3.

i) **Dagens behandling:**  $FEC_{100}$  + observasjon (oppfølging av pasienter og behandling av eventuelle lokale tilbakefall eller spredning)

versus

ii) **Ny behandling:**  $FEC_{100}$  + trastuzumab i ett år + observasjon

### i) Dagens behandling

Tabell 2. FEC kur ved adjuvant behandling av brystkreft

FEC (Legemiddel)	Dosering (mg/m <sup>2</sup> )	Doseringsfrekvens	Antall sykluser
5-Fluorouracil	600	Hver 3dje uke	6
Epirubicin	100	Hver 3dje uke	6
Cyclophosphamide	600	Hver 3dje uke	6

ii) **Ny behandling:** Dagens behandling (Tabell 2) + ett års behandling med trastuzumab:

Tabell 3. FEC kur ved adjuvant behandling av brystkreft

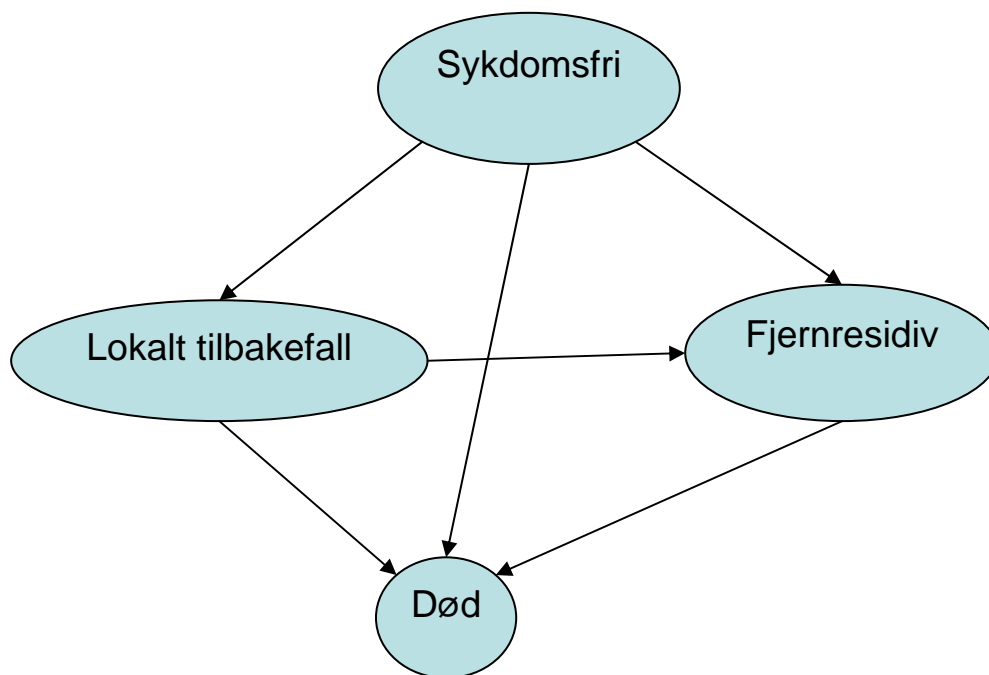
Legemiddel	Dosering (mg/m <sup>2</sup> )	Doseringsfrekvens	Antall sykluser
Trastuzumab	8 mg/kg	Startdosering	1
Trastuzumab	6 mg/kg	Hver 3dje uke	16

## 2.5 Modellstruktur

For å kvantifisere kostnader og nytte ved trastuzumab er det utviklet en simuleringsmodell (en såkalt Markov-modell) (se Figur 1). Alle pasienter starter i en antatt sykdomsfri tilstand, definert som pasienter som er sykdomsfrie etter kirurgi, stråling og adjuvant kjemoterapi med  $FEC_{100}$ . Deretter følger pasientene trastuzumabarmen eller observasjonsarmen. Pasientene har risiko for følgende hendelser: død av andre årsaker enn brystkreft, tilbakefall av sykdom som enten kan være et lokoregionalt tilbakefall (dvs. samme bryst) eller fjernmetastaser. I modellen tilsvarer lokalt tilbakefall, tilbakefall i samme bryst, da eventuelle svulster på motsatt side håndteres som et nytt krefttilfelle. Fjernresidiv omfatter spredning til ben/knokler, innvoller eller bløtdelsvev. Overlevelse i metastatisk fase varierer etter type metastatisk tilbakefall. Da det ikke er rapportert detaljer om dette i de kliniske studiene, valgte vi å slå de ulike metastasetypene sammen til én gruppe i modellen. Pasienter som utvikler et lokalt tilbakefall, forblir i denne tilstanden til de dør av andre årsaker enn brystkreft eller får et metastatisk tilbakefall. Pasienter i metastatisk fase kan enten dø av andre årsaker eller brystkreft.

Selv om pasienter i metastatisk fase kan utvikle sekundære metastaser, er en slik progresjon heller ikke modellert, dette for å redusere kompleksiteten av modellen og fordi usikkerheten her vil være stor på grunn av mangel på data. I modellen dør pasientene (i sykdomsfri tilstand og ved lokalt tilbakefall) med en normaloverlevelse for en kvinne på 50 år. Pasienter i metastatisk fase dør med sannsynligheter for død basert på data fra Kreftregisteret. Sannsynligheter for overlevelse er basert på data fra Kreftregisteret alder 46-55 år, diagnostisert i tidsperioden 1980 -1999 og med oppfølging frem til 2005. Modellen har en sykluslengde på ett år, da dette er mest relevant til de eksisterende kliniske data som benyttes til å befolke modellen. De ulike størrelsene som inngår i disse overgangssannsynlighetene er beskrevet nedenfor.

Figur 1. Beskrivelse av modellstrukturen som benyttes i analysen.



## 2.6 Overgangssannsynligheter

I den første delrapporten ble det konkludert med at det er for lite data tilgjengelig til å trekke konklusjoner om forskjell i total overlevelse, noe som er naturlig da interim-analysen er drevet frem av et kombinert endepunkt som inkluderer mange hendelser som inntreffer før brystkreft relaterte dødsfall (1). Når det gjelder dødelighet (død uansett årsak), er det gjennomgående ikke rapportert på grunn av den relativt korte oppfølgingstiden, bortsett fra i den ene studien, hvor forskjell i overlevelse etter 4 år vises. Det er altså tidlig å trekke slutninger med tanke på overlevelsesgevinst samt opprettholdelse av denne effekten.

Den helseøkonomiske analysen har likevel som oppgave å belyse konsekvenser ved eventuelle overlevelsesgevinster over tid. Dette arbeidet er grundig diskutert i utredningsgruppen. Man vet at systemisk tilbakefall av sykdommen er nær ensbetydende med at man senere vil dø av sin sykdom. Lokalt tilbakefall i brystet trenger ikke nødvendigvis følges av systemisk tilbakefall, men gjør i mange tilfeller det. Det å unngå alle former for tilbakefall er svært avgjørende for langtidsprognosen i gruppen. For å illustrere dette er ulike estimater på eventuelle forskjeller i tilbakefall og overlevelse mellom de ulike armene i studiene lagt inn i flere scenarier som blir presentert. Unngåtte tilbakefall vil i stadig sterkere grad gjenspeile en overlevelsesforskjell. Selv om kurvene vil sprike mer og mer med lengre observasjonstid kan man ikke helt utelukke at også denne forskjellen kan bli mindre med lengre observasjonstid. Den endelige effekten på overlevelsen kan man derfor i dag ikke angi, bl.a. fordi det foreløpig er relativt få pasienter som er observert 4 år eller lengre.

Resultater fra de kliniske studiene er benyttet de første årene i alle overgangssannsynlighetene der det er mulig. Overgangssannsynlighetene angir sannsynligheten for at pasienten beveger seg fra en tilstand i modellen til en annen i løpet av modellens syklus. Dette kan eksemplifiseres som ” Sannsynligheten for at en pasient beveger seg fra tilstanden sykdomsfri til lokalt tilbakefall i løpet av 1 år”. Følgende overgangssannsynligheter er nødvendig for å estimere størrelsene som skal inngå i modellen.

- **Den årlige sannsynligheten for å utvikle et lokalt tilbakefall fra sykdomsfri tilstand, kap. 2.6.1**
- **Den årlige sannsynligheten for å utvikle et metastatisk tilbakefall hos pasienter i en sykdomsfri tilstand, kap. 2.6.2**
- **Den årlige sannsynligheten for å utvikle et metastatisk tilbakefall for pasienter som har fått et lokalt tilbakefall, kap. 2.6.3**
- **Den årlige sannsynligheten for død, kap. 2.6.4**



## 2.6.1 Sannsynligheten for å utvikle et lokalt tilbakefall fra sykdomsfri tilstand

*De første 4 årene:*

Punktestimatene er basert på data fra HERA- og JOINT-studiene (tabell 4). Når man slår sammen data fra disse to studiene, er den relative risiko for å utvikle lokalt tilbakefall fra sykdomsfri tilstand 0,470.

Tabell 4. Lokalt tilbakefall rapportert i studiene HERA og JOINT

Studie	Antall hendelser trastuzumab	Antall pasienter trastuzumab	Antall hendelser kontrollgruppen	Antall pasienter kontrollgruppen
HERA (13) (median oppfølging 1 år)	17	1694	37	1693
JOINT (14) (median oppfølging 2år)	27	1672	57	1679

*År 5 – 10:*

I mangel av langtidsdata antok man at den relative dødsrisiko steg lineært fra 0,470 i år 4 til 1,00 i år 10.

*År 11 og utover:*

Kvinner som ikke har fått et lokalt residiv (eller metastaser) etter 10 år antas å være kurerter, slik at sannsynligheten for en lokalt residiv er lik null fra og med år 11. Kvinnene ble da antatt å ha samme dødelighet som bakgrunnsbefolkningen. Bakgrunnen for denne antagelsen er at HER2-positive svulster er så aggressive at pasientene vil være helbredet om de ikke har vist sykdomstegn etter 10 år.

## 2.6.2 Sannsynligheten for å utvikle metastatisk sykdom fra sykdomsfri tilstand

Tabell 5. Punktestimater fjernresidiv for pasienter i en sykdomsfri tilstand

JOINT (14)	HERA (13)	År
2,0 (100,0 % - 98,0 %)*	9,1 (100,0 % - 90,9 %)	1
11,5 (98,0 % - 88,5 %)*	8,1 (90,9 % - 82,8 %)	2
7,0 (88,5 % - 81,5 %)		3
7,8 (81,5 % - 73,7 %)		4

\* eksakte tall er ikke angitt i artikkelen og data er avlest fra figur i publikasjonen (14)

*De første 4 årene:*

Punktestimatene er basert på data fra HERA- og JOINT-studiene (13, 14) (tabell 5). Relativ hazard var henholdsvis 0,49(95 % KI 0,38-0,63) i HERA studien og 0,47(95 % KI 0,37-0,61) i JOINT studien.

*Årene 5 – 10:*

Sannsynligheten for fjernresidiv i kontrollarmen settes jevnt avtagende i år 5 - 10, dvs. at effekten er jevnt avtagende. Den relative risiko reduseres også jevnt avtagende i disse årene.

*Årene 10 og utover:*

Kvinner som ikke har opplevd metastase etter år 10 antas å være kurerte, slik at sannsynligheten for fjernresidiv er lik null.

### **2.6.3 Sannsynligheten for å utvikle metastaser hos pasienter med lokalt tilbakefall**

For å estimere dette ble overgangssannsynlighetene fra utgangspunktet sykdomsfri til metastatisk fase benyttet på nytt. Da sannsynligheten for å få et lokalt tilbakefall basert på studiene er lavt, og de fleste progredierer til metastatisk fase anså vi dette som rimelig.

### **2.6.4 Sannsynligheten for død**

Overlevelsesdata for pasienter med brystkreft stadium 1 og 2 er hentet fra Kreftregisteret (se scenario A og B nedenfor). Det er antatt at 30 % av disse pasientene er HER2-positive og at disse har en dobbelt så høy dødsrisiko som andre brystkreftpasienter. Dette betyr at HER2-positive pasienter har en dødsrisiko som er 1,3 ganger høyere enn totalgruppen av pasienter i stadium 1 og 2.

#### **Scenario A (Utgangsscenarioet)**

I dette scenariet benyttes overlevelsesdata fra Kreftregisteret i stadium I og II som et estimat for overlevelse ved dagens brystkreftbehandling hos kvinner i tidlig fase. Disse dataene er korrigert med en faktor for økt dødelighet hos HER2- positive på 1.3 i de 10 første årene. I utgangsscenarioet dør pasientene som får fjernresidiv fra denne tilstanden. Hendelsesratene fra de kliniske studiene og overgangssannsynlighetene er beskrevet i kapittel 2.6.1 – 2.6.3.

Overlevelsesdata fra Kreftregisteret tok utgangspunkt i at kvinner som ville være aktuelle for trastuzumab har en medianalder på 46 - 55 år. Kreftregisteret oppgav overlevelsesdata fra pasienter som var diagnostisert i følgende tidsperioder: 1995 – 1999, 1990 – 1994, 1985 – 1989, 1980 – 1984, stadium I og stadium II. Data fra disse periodene ble slått sammen i femårsintervaller, slik at overlevelse i år 1-5 benyttet data fra 1995 – 1999, overlevelse i år 6-10 benyttet data fra 1990 – 1994, overlevelse i år 11-15 benyttet data fra 1985 – 1989, overlevelse i år 16-20 benyttet data fra 1980 – 1984 de første 20 årene. Etter de første 20 årene, er det tatt en forutsetning om at pasienter følger

normaloverlevelse til norske kvinner. Dødelighetstabeller for kvinner 2005 fra Statistisk Sentralbyrå (15) ble benyttet.

*De første 4 årene:*

Overlevelsedata fra Kreftregisteret for kvinner i stadium I og II er brukt som utgangspunkt for total overlevelse for dagens behandling de 4 første årene. I tillegg benyttes den oppgitte hasard ratio fra JOINT (0,67; 95 % KI 0,48 - 0,93) og HERA (0,76; 95 % KI; 0,47 – 1,23) som forskjell i overlevelse. Dette danner overlevelsedata for behandlingsarmen.

*År 5 – 10:*

Sannsynligheten for død år 5 til år 10 i modellen og etterfølgende år for pasienter som er sykdomsfrie ble ansett som lik i begge armene. Her benyttes data fra Kreftregisteret.

*År 11 og utover:*

Kvinner som er i live etter år 10 i modellen, antas å være kurerte, og disse har en dødelighet som ellers i befolkningen.

Tabell 6. Modellert antall pasienter i live etter adjuvant behandling i utgangsscenarioet med en kohort på 300 pasienter

År etter adjuvant behandling	Dagens behandling	Dagens behandling + Trastuzumab
1	298	298
5	256	274
10	214	246
15	207	238
20	197	226

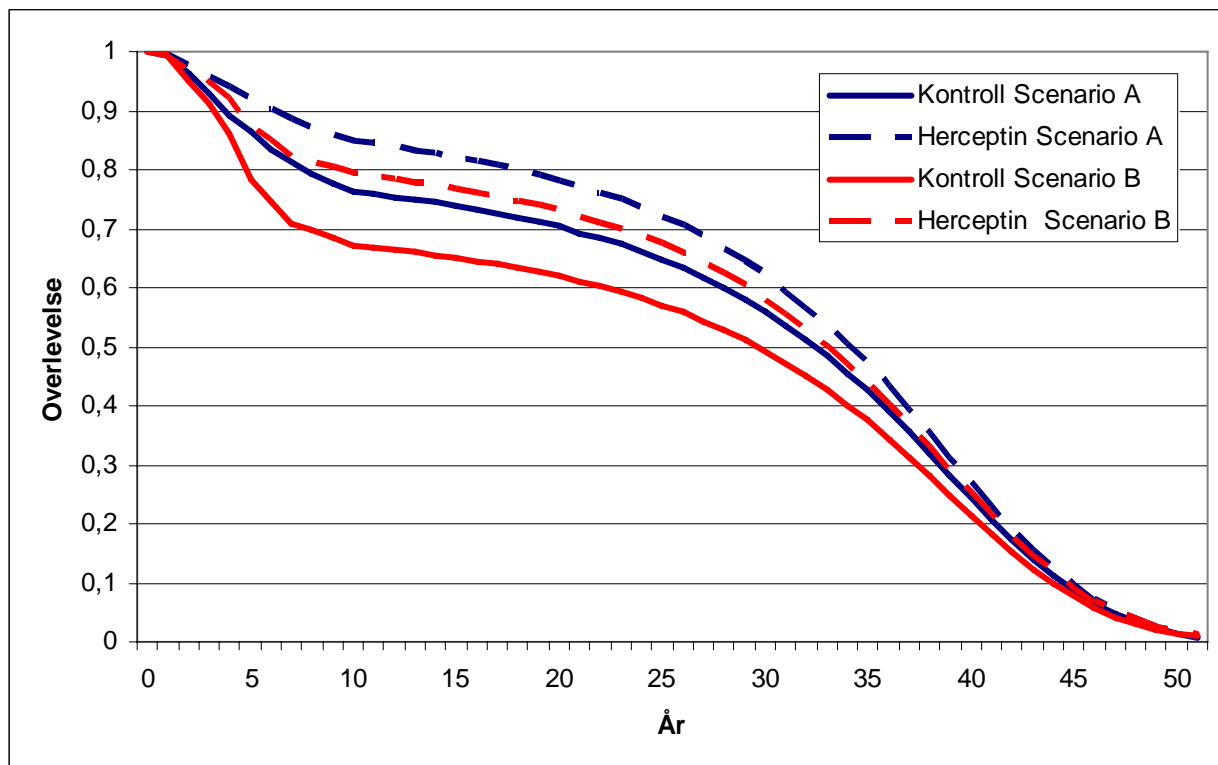
**Scenario B.**

Overlevelsedata fra Kreftregisteret for pasienter i stadium IV diagnostisert i 1999, ble innhentet og benyttet som overgangssannsynligheter til død. Disse tallene er utelukkende basert på terapinaive pasienter, og det er i dag få pasienter som diagnostiseres i stadium IV. Utredningsgruppen mente at denne kurven var for optimistisk, særlig med tanke på de siste 4-5 årene, fordi HER-2 positive pasienter har en mer aggressiv form for brystkreft. For å ta hensyn til dette er kurven lagt ned med en faktor på 1,3, som altså er den samme som benyttes ved HER2-korreksjon tidligere. I dette scenarioet dør pasientene fra metastatisk fase med en overlevelse basert på disse dataene. I de andre tilstandene

dør pasientene med en normal overlevelse. Overlevedata fra Statistisk Sentralbyrå ble benyttet for den årlige sannsynligheten for død av andre årsaker enn brystkreft for pasienter i sykdomsfri tilstand og pasienter med lokalt tilbakefall (15).

I figur 2, vises forskjellen mellom de estimerte overlevelseskurvene for tidlig fase av brystkreft i med henholdsvis dagens behandling og dagens behandling + trastuzumab i modellens scenario A og B.

**Figur 2.** De estimerte overlevelseskurvene for scenario A og B.



Tabell 7 viser total overlevelse som er rapportert i studiene (1)

Tabell 7. 2, 3 og 4 års total overlevelse (OS) fra Overlevelseskurver basert interimdata fra studiene

Studie	2 års OS*	3 års OS*	4 OS*
<b>HERA/BIG01-01(13)</b>	96,0 vs 95,1 % (0,9 %)	Ikke rapportert	Ikke rapportert
<b>NCCTG – N9831</b>	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert
<b>NSABP B-31</b>	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert
<b>JOINT (14)</b>	96,0 vs 95,0 % (1,0 %)**	94,3 vs 91,7 % (2,6 %)	91,4 vs 86,6 % (4,8 %)
<b>FinHER</b>	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert

\*For trastuzumab versus kontroll

\*\* Eksakte tall er ikke oppgitt, data estimert fra figur i publikasjonen (14)

## 2.7 Pasientdata angående sikkerhet

De kliniske studier har vist at trastuzumab gir alvorlige bivirkninger fra hjertet hos 0,5 – 4,0 % av pasientene selv om pasienter med kardiovaskulær sykdom ble ekskludert fra studiene (1). Nedgang i hjertepumpefunksjonen varierte fra 7,1 % til 17,3 %. Andelen av pasienter som avbrøt behandling med trastuzumab før tiden varierte fra 8,5 % - 31,4 %. I simuleringsmodellen er det antatt at 1,4 % av pasientene opplever hjertesvikt i løpet av det første året. Dette tallet fremkommer ved en meta-analyse av resultatene fra de to studiene (13,14). Gruppen som får trastuzumab må også følges opp nøye med hensyn til kardiovaskulære hendelser. Det er også lagt inn en 10 % reduksjon i trastuzumab kostnader det første året for å gjenspeile at ikke alle pasienter fullførte behandlingen. Reduksjon i overlevelse på grunn av kardiotoksisitet er ikke lagt inn i hovedmodellen, men i egne scenarier (scenario X1 og X2). I Scenario X1 har vi modellert reduksjonen i overlevelse basert på relativ risiko for hjertesvikt fra studiene, i scenario X2 har vi forsøkt med en noe mindre økt relativ risiko for hele populasjonen for å belyse et eventuelt ”verstefallsscenario” som viser konsekvenser hvis mange pasienter på langsikt får redusert overlevelse på grunn av kardiovaskulære hendelser.

## 2.8 Sensitivitetsanalyser angående effekt

I modellen er det lagt inn ulike sensitivitetsanalyser for å se på effekten av ulike parametere. De fleste av disse fokuserer på hva som skjer hvis forutsetningene for opprettholdelse av effekten av trastuzumab endres. Resultater fra følgende scenarier vises:

Scenario C: Effekten av trastuzumab opprettholdes kun de første 4 årene i alle overgangssannsynlighetene. Bortsett fra dette er scenariet identisk med Scenario A.

Scenario D: Effekten av trastuzumab i år 5-10 opprettholdes fullt ut, dvs. ikke avtagende i alle overgangssannsynlighetene. Bortsett fra dette er scenariet identisk med Scenario A.

Scenario E: HER2-faktorene legges til 1 og 1,69 (Scenario E1 og Scenario E2)

## 2.9 Kostnader og ressursbruk

Kostnadene ble beregnet fra et helsetjenesteperspektiv. Alle kostnader er oppgitt i norske kroner. Kostnader i en helseøkonomisk analyse kan deles inn i i) helsetjenestekostnader, ii) kostnader relatert til pasient og familie og iii) kostnader som påløper i andre sektorer. For å gi et fullstendig bilde diskuteres også kostnader relatert til pasient og familie, samt kostnader som påløper i andre sektorer, men i hovedmodellen er kun kostnader som påløper innenfor helsetjenesten belyst.

Alle data ble presentert i tabellform og diskutert i utredningsgruppen. For hvert trinn i modellen ble ulike behandlingsmuligheter vurdert og definert. Deretter ble en kostnad til hver behandlingsmulighet beregnet. Standard polikliniske takster og DRG- takster uten komplikasjoner ble benyttet, da komplikasjoner ikke betraktes som standard under behandling. Legemiddelkostnader på de ulike cytostatikakurene var basert på kostnadene i Oncolex (6) og DRG- takster (5).

### 2.9.1 Helsetjenestekostnader ved adjuvant behandling første året

Helsetjenestekostnader ved adjuvant behandling første året i de ulike armene er beskrevet i Tabell 8 og 9. En nærmere beskrivelse av forutsetninger som gjøres i kostnadsberegningene er beskrevet i vedlegg 1.

Tabell.8. Enhetskostnader for legemidler, visitter, kardiologisk oppfølging år 1 trastuzumab

Behandling	Kostnad Pris * kvanta	DRG/takster	Forutsetninger	Kilde
Trastuzumab 150mg	6812			Statens Legemiddelverks prisdatabase 2006
Herceptin første kur	33 220	Z51.13	8 mg/kg startdose dvs. en gang	Oncolex (6)
Herceptin andre kur og videre	20 088 * 16	Z51.12	6 mg/kg/bw i et år dvs. 16 ganger	Oncolex (6)
Kardiologisk oppfølging  Kardiologi MUGA	757 + 265 347 + 200	A05a+201b 708ca + 202	5 besøk hos kardiolog i året/+ MUGA tester 1 + 2 år	Polikliniske takster 2006(ref)
Administrasjonskostnader På apotek	167			Ref. Jan Norum
Bestemmelse av HER2 status iii)	253		Utføres på alle uavhengig av om de er aktuelle for trastuzumab	Ref. Jan Norum
Eventuell behandling av hjertesvikt	28 453	127	0.5 - 4 % får hjertesvikt	ISF 2006 (5)
Totalt kostnad ved bruk av trastuzumab 1 år	359 700		1,4 % hjertesvikt	

Tabell.9. Enhetskostnader for Legemidler og visitter uten trastuzumab første året

Behandling	Kostnader Pris * kvanta	DRG/takster	Forutsetninger	Kilde
Oppfølning	(757 + 265)*2	A05a+201b	2 visitter i året/tester	Polikliniske takster 2006
Totalt kostnad uten bruk av trastuzumab 1 år	2 044			

### 2.9.2 Helsetjenestekostnader ved behandling av lokalt tilbakefall

Tilbakefall er i analysen delt inn som et lokalt tilbakefall av brystkreft eller fjernresidiv. Ved lokalt tilbakefall av brystkreft blir kirurgi oftest utført. Deretter vil strålebehandling og eventuell kjemoterapi kunne bli gjennomført. Etter fullført behandling vil pasienter kunne være i en sykdomsfri fase, der kostnadene som påløper er polikliniske visitter. Senere vil pasienter kunne få et nytt tilbakefall oftest i form av fjernresidiv. I disse tilfellene behandles pasienten med ulike former for kjemoterapi. Kostnader forbundet med lokalt tilbakefall av sykdommen er presentert i tabell 10.

Tabell 10. Kostnader ved behandling av lokalt tilbakefall

Behandling	Kostnader Pris * kvanta	DRG/takster	Forutsetninger	Kilde
Kirurgi mastektomi	33 828	258		ISF 2006 (5)
Strålebehandling			5-7 uker (10 %)	Kostnader ved dette er ikke tatt med da data er usikre.
Kjemoterapi	5375 * 6	Z51.10	FEC 100 (10-15 %) 6 sykluser	Oncolex (6)
Totalt kostnad v/lokoregionalt tilbakefall	38 665		Uten kostnader/til strålebehandling	

Kostnadene er beregnet som gjennomsnittskostnader per år. Ved lokalt tilbakefall behandles pasienten det første året, deretter vil kostnader som påløper være besøk hos lege som ved normal oppfølging av brystkreft. Man vil anta at en del av pasientene vil være sykemeldt det første året. Dette er ikke lagt inn i utgangsscenarioet i modellen fordi det er vanskelig å estimere sikre tall på dette.

### 2.9.3 Helsetjenestekostnader ved behandling av fjernresidiv

Ved behandling av fjernresidiv vil det kunne være variasjon omkring hvilken behandling som skal gis som henholdsvis 1.linje, 2. linje og 3. linjebehandling. Hovedsakelig dreier diskusjonen seg om pasienter som har fått trastuzumab i adjuvant behandling også skal ha trastuzumab en gang til i metastatisk fase, - og om pasienter skal få trastuzumab i mer enn én behandlingslinje ved metastatisk sykdom. Litteraturen angående dette er ikke konkluderende (18,19). Basert på dette er forutsetningene angående behandling i metastatisk fase basert på innspill fra utredningsgruppen, da det ikke eksisterer registerdata som kan angi dette mer sikkert. Generelt vil pasienter som opplever metastaser ha en fordeling mellom antrasyklinholdig og taxanholdig (docetaxel eller paclitaxel) kjemoterapi. Denne fordelingen påvirkes av hvor mange av systemresidivene som vil komme i løpet av de første 2 årene. Systemresidiv som inntreffer etter 2 år vil få FEC som 1. linjebehandling i metastatisk fase. (noen få får epirubicin som monoterapi, men dette er utelatt pga. usikkerhet ved antallet).

*1. linje behandling:* De som får systemresidiv innen 2 år vil fordeles mellom i) docetaxel og trastuzumab hver 3. uke ii) paclitaxel + trastuzumab en gang hver uke iii) kun docetaxel hver 3. uke iv) kun paclitaxel en gang hver uke. De som får systemresidiv etter 2 år vil få FEC (anslått til 50 % av pasientene)

*2. linje behandling:* I kostnadsberegningene er det anslått at 90-95 % av pasientene går videre til 2. linjebehandling. De som får FEC i 1. linje får taxan/trastuzumab i neste linje. Dette påvirker også tredje linje. Hvis trastuzumab benyttes i 2 linjebehandling gis det vinorelbin en gang i uken + trastuzumab. Hvis trastuzumab ikke benyttes vil man få enten capecitabine alene eller vinorelbin en gang i uken.

*3. linje behandling:* Antallet som får dette er usikkert, men det antas at ca. 50 % vil gå videre til 3. linjebehandling. Capecitabine som monoterapi hver tredje uke gis til de fleste. De som fikk capecitabine i 2. linje vil fordele seg mellom vinorelbin monoterapi og vinorelbin/trastuzumab.



Bruk av trastuzumab i 1.linje, 2. linje og 3. linjebehandling kan basert på dette, skisseres som i tabell 11.

Tabell 11. Ulike scenarier for bruk av trastuzumab i 1.linje, 2. linje og 3. linjebehandling ved metastatisk sykdom

	Ressursbruk		Effekt på total overlevelse	
	Adjuvant behandling: Dagens Standardbehandling	Adjuvant behandling: Dagens Standardbehandling + trastuzumab	Adjuvant behandling: Dagens Standardbehandling	Adjuvant behandling: Dagens Standardbehandling + trastuzumab
<i>Scenario I)</i>	<i>Trastuzumab benyttes <b>kun</b> i 1.linjebehandling ved metastatisk sykdom</i>	<i>Trastuzumab benyttes <b>ikke</b> i 1.linje behandling ved metastatisk sykdom</i>	<u>7 måneder</u>	<u>0 måneder*</u>
<i>Scenario II)</i>	<i>Trastuzumab benyttes <b>kun</b> i 1.linjebehandling ved metastatisk sykdom</i>	<i>Trastuzumab benyttes <b>kun</b> i 1.linjebehandling ved metastatisk sykdom</i>	<u>7 måneder*</u>	<u>0-7 måneder*</u>
<i>Scenario III)</i>	<i>Trastuzumab benyttes <b>både</b> 1.linje, 2.linje og 3. linjebehandling ved metastatisk sykdom</i>	<i>Trastuzumab benyttes <b>både</b> 1.linje, 2.linje og 3. linjebehandling ved metastatisk sykdom</i>	<u>7 måneder*</u>	<u>0-7 måneder*</u>

\* effektestimater er basert på innspill fra utredningsgruppen men er ikke lagt inn i modellen på grunn av usikkerhet i data. Dette belyses i diskusjonsdelen.

Basert på dette vil kostnadene ved henholdsvis 1. linje, 2 linje og 3 linjebehandling av metastatisk sykdom variere basert på hvilket behandlingsscenario som følges. Kostnadene i de ulike scenarier er vist i Tabell 12.

Tabell 12. Kostnader ved behandling i 1.linje, 2. linje og 3. linje behandling av metastatisk sykdom

	Årlige kostnader (kr)		
	<i>Trastuzumab benyttes <b>ikke</b> i 1.linjebehandling</i>	<i>Trastuzumab benyttes <b>kun</b> i 1.linjebehandling med Paclitaxcel</i>	<i>Trastuzumab benyttes i 1.linje med Taxotere samt i 2.linje og 3. linje behandling</i>
<i>1. linjebehandling</i>	123 625	235 709	324 561
<i>2.linjebehandling</i>	107 500	107 500	252 398
<i>3.linjebehandling</i>	37 625	37 625	72 172

#### 2.9.4 Kostnader relatert til pasient og familie

For å gi et fullstendig bilde diskuteres også kostnader relatert til pasient og familie, samt kostnader som påløper i andre sektorer i **Scenario F**. I hovedmodellen er kun kostnader som påløper innenfor helsetjenesten belyst. I henhold til Norske retningslinjer, må hvert helseforetak selv dekke transportkostnadene til pasientene. De fleste pasientene vil nok benytte drosje, men data på denne kostnadsdelen var ikke tilgjengelig. For å belyse kostnaden kan man registrere reiseavstanden, noe som er utført i Nord Norge. Et gjennomsnitt på 21 påfølgende kvinner som reiste til Universitetssykehuset i Nord-Norge for poliklinisk behandling med FEC ble registrert. Den gjennomsnittlige avstanden, tur-retur var 209 km. Ved å benytte seg av en kostnad som betales for bilgodtgjørelse i Norge, 3 kr/km, kan reisekostnadene ved ett års trastuzumab-behandling beregnes til  $3 \cdot 209 \cdot 17 \cdot 0,9 = \text{kr } 9\,593$ . Faktoren på 0,9 er lagt inn for å korrigere at ikke alle fullfører behandlingen. Den tilsvarende kostnaden ved to oppfølgingsvisitter uten trastuzumab-behandling er  $3 \cdot 209 \cdot 2 = \text{kr } 1254$ . Selv om dette er basert på reiseavstander i Nord-Norge, som derfor innebærer betydelig høyere transportkostnader enn landsgjennomsnittet, er denne kostnadsposten relativt ubetydelig sammenliknet med behandlingsskostnadene vurdert ovenfor under kapittel 2.9.3.

## 2.9.5 Kostnader som påløper i andre sektorer

Gjennomsnittsalderen til kvinner som er aktuelle for trastuzumab er ca. 50 år. Kvinner som gjennomgår adjuvant kjemoterapi er svært ofte sykemeldte. Disse vil motta sykepenger fra Folketrygden. Det antas i modellen at de vanligvis vil returnere til arbeid, forutsatt at de er sykdomsfrie. Alle kvinner starter i modellen i en sykdomsfri tilstand og er derfor arbeidsføre. I henhold til Statistisk Sentralbyrå, er 177 000 av 309 000 av kvinner i alderen 55 - 66 i arbeid (20). Av disse er 94 000 heltidsansatte, mens resten arbeider deltid. (1000 er ikke oppgitt og beregnes som heltid). Dette tilsvarer at 44 % i denne aldersgruppen er i fulltidsstillinger. I modellen har vi estimert at de som jobber deltid jobber 50 %. Arbeidsgivers årlige kostnader (inkludert inntekt, pensjon og sosiale kostnader) ble benyttet som et mål for produksjonsverdi. I 2000 var dette gjennomsnittlig i arbeid kr 383 520 per årsverk. Oppjustert ved bruk av konsumprisindeksen tilsvarer dette kr. 412 967 i 2005 (20).

Det er vanskelig å estimere hvor mye kvinner i tidlig fase av brystkreft er sykemeldte, og det finnes ingen gode data på dette. For å prøve å gi et anslag på denne kostnaden er det i **Scenario F** forutsatt at de som er i metastatisk fase er 100 % sykemeldte og at man er sykemeldt det første året ved et lokalt tilbakefall. I alle andre tilstander regnes man som arbeidsfør. Dette legges kun inn de første 16 årene i modellen. Produksjonstapet ved å gi trastuzumab første året beregnes til 17 dager. Dette representerer fravær for de 17 behandlingdagene. Dette fører til at kostnaden ved å gi trastuzumab første året øker tilsvarende.

## 2.10 Diskonteringsrater

I tråd med den raten som stadig oftere anvendes i internasjonal litteratur benyttet vi diskonteringsrate på 3 %, både for kostnader og effekter. I sensitivitetsanalyser legges inn 2 % og 4 %.

## **3. Resultater**

### **3.1 Oppsummering av kostnadseffektivitet Scenario A og B**

#### **3.1.1 Oppsummering av effekter i Scenario A og B**

Tabell 13 presenterer utgangsscenarioet (Scenario A) og Scenario B fra modellen med utgangspunkt i kvinnelige pasienter på 50 år med et 50 års tidsperspektiv. I utgangsscenarioet vinner en pasient 2.7 leveår ved å legge til trastuzumab til dagens behandling, og har en forventet gjennomsnittlig restlevetid på 30,2 år. I Scenario B er overlevelsesdataene i fra metastatisk fase basert på stadium IV fra Kreftregisteret. I Scenario B vinner en pasient 3,9 leveår med en forventet gjennomsnittlig restlevetid på 28,5 år. Ved å benytte en 3 % diskonteringsrate som er mer standard praksis internasjonalt vinner pasienten 1,5 leveår i Scenario A med en forventet gjennomsnittlig restlevetid på 18.7 år. De respektive diskonterte resultatene for Scenario B er 2,2 leveår med en forventet gjennomsnittlig restlevetid på 17,7 år. Disse resultatene beskriver et gjennomsnitt, da ikke alle kvinner ved dagens behandling får tilbakefall. I en kohort på 300 kvinner vil det være 11 færre lokale tilbakefall i trastuzumabarmen og 44 færre tilfeller av metastatiske tilbakefall.

#### **3.1.2 Oppsummering av kostnader i Scenario A og B**

I utgangsscenarioet er de estimerte gjennomsnittlige helsetjenestekostnadene per pasient kr 581 000 når trastuzumab legges til dagens behandling, mens de gjennomsnittlige kostnadene per pasient ved dagens behandling er kr. 384 000. De tilsvarende kostnadene i Scenario B er henholdsvis kr 521 000 med trastuzumab og kr 272 000 ved dagens behandling. Ved å benytte en 3 % diskonteringsrate er de gjennomsnittlige kostnadene i Scenario A henholdsvis kr 472 000 med trastuzumab og kr 237 000 med dagens behandling. De respektive gjennomsnittlige diskonterte kostnadene for Scenario B er henholdsvis kr 439 000 med trastuzumab og kr 172 000 med dagens behandling. Forskjellen mellom de udiskonterte og diskonterte resultatene reflekterer at behandling med trastuzumab medfører en relativt stor kostnad første året, der gevinsten av dette kommer senere.

I Scenario A utgjør behandlingsskostnadene til trastuzumab 62 % av de brystkreftrelaterte kostnadene, og ca. 20 % av behandlingsskostnadene returneres via besparelser i unngåtte tilbakefall. I scenario B utgjør behandlingsskostnadene til trastuzumab 59 % av de brystkreftrelaterte kostnadene og 23 % av behandlingsskostnadene returneres via besparelser i unngåtte tilbakefall.

### 3.1.3 Marginal kostnadseffektivitet i Scenario A og B

Den marginale udiskonterte kostnadseffektiviteten i Scenario A er kr. 72 000 per vunnet leveår. Når vi kun tar hensyn til helsetjenestekostnadene blir de diskonterte kostnadene per vunnet leveår (life year gained, LYG) 152 000 kr. Den marginale udiskonterte kostnadseffektiviteten i Scenario B er kr. 63 000 per vunnet leveår. Når vi kun tar hensyn til helsetjenestekostnadene blir de diskonterte kostnadene per vunnet leveår (life year gained, LYG) 119 000 kr.

Tabell 13. Resultater fra utgangsscenarioet Scenario A i modellen og Scenario B

	Kostnader (kr)	LYG (år)
<b>Scenario A</b>		
Trastuzumab	581 000	30,2
Kontroll	384 000	27,5
Differanse	197 000	2,7
<b>ICER (Kostnad/LYG)</b>	72 000	
<b>Scenario A Diskontert</b>		
Trastuzumab	472 000	18,7
Kontroll	237 000	17,2
Differanse	235 000	1,5
<b>ICER (Kostnad/LYG)</b>	152 000	
<b>Scenario B</b>		
Trastuzumab	521 000	28,5
Kontroll	272 000	24,5
Differanse	249 000	3,9
<b>ICER (Kostnad/LYG)</b>	63 000	
<b>Scenario B Diskontert</b>		
Trastuzumab	439 000	17,7
Kontroll	172 000	15,5
Differanse	267 000	2,2
<b>ICER (Kostnad/LYG)</b>	119 000	

### 3.2 Oppsummering av kostnadseffektivitet i sensitivitetsanalysene

Tabell 14 og 15 presenterer henholdsvis de udiskonterte og diskonterte resultatene fra Scenario C, D og E fra modellen. Disse ulike sensitivitetsanalysene viser effekten av ulike parametere hvis forutsetningene for opprettholdelse av effekten av trastuzumab endres. I scenario C opprettholdes

effekten av trastuzumab kun de 4 første årene. Scenario D viser resultatene ved å opprettholde effekten fullt ut i 10 år, mens scenario E viser effekten av å endre HER2 faktoren. I disse scenariene varierer den udiskontert og diskontert LYG fra henholdsvis 2,4 år – 3,1år og 1,4 år – 1,7 år. Den marginale kostnadseffektiviteten varierer fra kr. 57 000 – 100 000 (udiskontert) og kr 132 000 – 189 000 (diskontert).

Tabell 14. Resultater fra Scenario C, D og E i modellen udiskontert

	<b>Kostnader (kr)</b>	<b>LYG (år)</b>
<b>Scenario C</b>		
Trastuzumab	621 000	29,9
Kontroll	384 000	27,5
Differanse	237 000	2,4
<b>ICER (Kostnad/LYG)</b>	100 000	
<b>Scenario D</b>		
Trastuzumab	552 000	30,4
Kontroll	384 000	27,7
Differanse	168 000	2,9
<b>ICER (Kostnad/LYG)</b>	57 000	
<b>Scenario E HER2 = 1.0</b>		
Trastuzumab	585 000	31,7
Kontroll	388 000	28,6
Differanse	197 000	3,1
<b>ICER (Kostnad/LYG)</b>	64 000	
<b>Scenario E HER2 = 1.69</b>		
Trastuzumab	577 000	28,7
Kontroll	381 000	26,3
Differanse	197 000	2,4
<b>ICER (Kostnad/LYG)</b>	83 000	

Tabell 15. Resultater fra Scenario C, D og E i modellen diskontert

	<b>Kostnader (kr)</b>	<b>LYG (år)</b>
<b>Scenario C Diskontert</b>		
Trastuzumab	493 000	18,5
Kontroll	236 000	17,2
Differanse	256 000	1,4
<b>ICER (Kostnad/LYG)</b>	189 000	
<b>Scenario D Diskontert</b>		
Trastuzumab	456 000	18,8
Kontroll	236 000	17,2
Differanse	220 000	1,7
<b>ICER (Kostnad/LYG)</b>	132 000	
<b>Scenario E HER2 = 1.0 Diskontert</b>		
Trastuzumab	473 000	19,2
Kontroll	238 000	17,6
Differanse	235 000	1,7
<b>ICER (Kostnad/LYG)</b>	141 000	
<b>Scenario E HER2 = 1.69 Diskontert</b>		
Trastuzumab	470 000	18,1
Kontroll	234 000	16,7
Differanse	235 000	1,4
<b>ICER (Kostnad/LYG)</b>	166 000	

### 3.3 Variasjon ved behandling av fjernresidiv

Som beskrevet i kapittel 2.9.3 vil det ved behandling av fjernresidiv kunne være variasjon omkring hvilken behandling som skal gis som henholdsvis 1.linje, 2. linje og 3. linjebehandling. Hovedsakelig dreier diskusjonen seg om pasienter som har fått trastuzumab i adjuvant behandling også skal ha trastuzumab én gang til i metastatisk fase. Men også om pasienter skal få trastuzumab i mer enn en linje ved behandling av metastatisk sykdom. Hvordan dette påvirker kostnadene ved behandling av metastatisk fase er vist i Tabell 16. Kolonne A viser kostnadene ved behandling i de ulike årene i modellen når trastuzumab benyttes ved behandling av metastatisk sykdom i tillegg til at trastuzumab også benyttes ved adjuvant behandling. Kolonne B viser kostnadene ved behandling i de ulike årene i modellen når trastuzumab ikke benyttes ved behandling av metastatisk sykdom, men benyttes ved adjuvant behandling. Denne forskjellen utgjør kr 9 305 600 i en kohort på 300 pasienter, og den

største forskjellen inntreffer i år 2-10. I kolonne C vises kostnadene ved behandling i de ulike årene slik som den er ved dagens behandling, dvs. trastuzumab benyttes ikke ved adjuvant behandling, men ved behandling av metastatisk sykdom i første linje.

Tabell. 16. Oppsummering utgangsscenarioet i en kohort på 300 pasienter med variasjon i kostnader ved behandling av fjernresidiv

	Lokalt tilbakefall (T)	Fjernresidiv (T)	Lokalt tilbakefall (DS)	Fjernresidiv (DS)	Kostnader (T) A*	Kostnader (T) B**	Kostnader (DS) C***
År 1	2,7	14,5	5,8	27,3	97 589 700	97 589 700	0
År 2-4	7,3	33,8	13,9	60,1	8 953 950	5 141 126	14 308 761
År 5-10	8,6	33,1	10,0	37,8	12 821 071	7 959 467	18 047 529
År > 10	0,0	2,8	0,0	3,2	64 291 194	63 659 982	82 917 006
TOTALT	18,6	84,2	29,7	128,4	183 655 916	174 350 274	115 273 296

T Dagens behandling + trastuzumab

DS Dagens behandling

\* Trastuzumab benyttes ved metastatisk sykdom

\*\* Trastuzumab benyttes ikke ved metastatisk sykdom

\*\*\* Standard behandling

Resultatene viser at i utgangsscenarioet med en kohort på 300 pasienter vil det totalt være en forskjell på 11 lokale tilbakefall og 44 fjernresidiv ved bruk av trastuzumab. De aller fleste av disse inntreffer i løpet av de 10 første årene i modellen. Tabellen viser også forskjellen i kostnader ved behandling av fjernresidiv avhengig av om trastuzumab benyttes i behandling av metastatisk sykdom.

### 3.4 Oppsummering av kostnadseffektivitet ved kardiovaskulære bivirkninger

Reduksjon i overlevelse grunnet kardiotoxisitet ble lagt inn i egne scenarier (scenario X1 og X2).

Resultatene fra dette er vist i Tabell 17 og 18 som udiskonterte og diskonterte resultater. I Scenario X1 har vi modellert reduksjonen i overlevelse basert på relativ risiko for hjertesvikt fra studiene. I scenario X2 har vi lagt inn en økt relativ risiko på 2 for død av alle hjerte- og karsykdommer som et verstefallsscenario på kardiotoxisitet av trastuzumab. Denne relative risikoen er da lagt inn på alle med trastuzumab i scenario X2, mens den relative risiko i scenario X1 er lagt inn kun for 1,4 % av de med trastuzumab og 0,2 % i kontrollarmen. Med det antall hjertesvikt i studiene som er rapportert endrer dette antall vunnet leveår fra 2,7 til 2,4 i Scenario X1.



Tabell 17. Resultater fra Scenario X1 og X2 udiskontert

	Kostnader (kr)	LYG (år)
<b>Scenario X1</b>		
Trastuzumab	577 000	29,8
Kontroll	383 000	27,4
Differanse	194 000	2,4
<b>ICER (Kostnad/LYG)</b>	81 000	
<b>Scenario X2</b>		
Trastuzumab	545 000	27,3
Kontroll	384 000	27,5
Differanse	161 000	-0,2
<b>ICER (Kostnad/LYG)</b>	Kontroll er dominant	

Tabell 18. Resultater fra Scenario X1 og X2 diskontert

	Kostnader (kr)	LYG (år)
<b>Scenario X1 Diskontert</b>		
Trastuzumab	470 000	18,5
Kontroll	236 000	17,1
Differanse	233 000	1,4
<b>ICER (Kostnad/LYG)</b>	172 000	
<b>Scenario X2 Diskontert</b>		
Trastuzumab	459 000	17,5
Kontroll	237 000	17,1
Differanse	223 000	0,4
<b>ICER (Kostnad/LYG)</b>	619 000	

### 3.5 Kostnader som påløper i andre sektorer, Scenario F

Alle kostnader er i basescenariet fokusert på helsetjenestekostnader. Kostnader relatert til pasient og familie og kostnader som påløper i andre sektorer er ikke tatt med. Årsaken til dette var usikkerheten rundt disse kostnadselementene. For å gi et fullstendig bilde har vi forsøkt å kjøre modellen med kostnader relatert til pasient og familie. Dette er hovedsakelig transportkostnader og produksjonsgevinster/tap som beskrevet i kapittel 2.9.4 og 2.9.5. Resultatene av dette er vist i Tabell 19.

Tabell 19. Resultater fra Scenario F, inklusive indirekte kostnader.

	Kostnader (kr)	LYG (år)
<b>Scenario F</b>		
Trastuzumab	1 001 000	30,2
Kontroll	922 000	27,5
Differanse	19 000	2,7
<b>ICER (Kostnad/LYG)</b>	7000	
<b>Scenario F Diskontert</b>		
Trastuzumab	808 000	18,7
Kontroll	709 000	17,2
Differanse	99 000	1,5
<b>ICER (Kostnad/LYG)</b>	64 000	

### 3.6 Effekten av diskontering

Effekten av diskontering er vist i Tabell 20. Diskonteringsratene er variert fra 0 % til 4 %. Resultatene av dette viser at det i analysen er relativt store kostnader i de første årene, mens helsegevinstene kommer senere i forløpet.

Tabell 20. Effekter av diskonteringsrater lagt inn modellen

	Kostnader	LYG	Kostnader/LYG
<b>0 %</b>	197 000	2,7	72 000
Trastuzumab	581 000	30,2	
Kontroll	384 000	27,5	
<b>2 %</b>	225 000	1,8	122 000
Trastuzumab	499 000	21,6	
Kontroll	274 000	19,8	
<b>3 %</b>	235 000	1,5	152 000
Trastuzumab	472 000	18,7	
Kontroll	237 000	17,2	
<b>4 %</b>	243 000	1,3	186 000
Trastuzumab	450 000	16,4	
Kontroll	207 000	15,0	

## 4. Diskusjon

Den helseøkonomiske analysen tyder i utgangsscenariet på at pasientene i gjennomsnitt vinner 2,7 leveår, og den gjennomsnittlige merkostnad var kr 197 000 per pasient. Det diskonterte kostnadseffektforhold var kr 152 000 per vunnet leveår, hvilket tilsier at adjuvant behandling med trastuzumab er kostnadseffektiv. De ulike scenariene med de tilhørende sensitivitetsanalysene viser imidlertid at resultatene avhenger av hvilke effekter man antar utover de fire første årene (13,14).

Erfaring med annen behandling av kronisk sykdom tilsier at det er for tidlig å trekke sikre slutninger om langtidseffekter av trastuzumab. Denne rapporten belyser likevel konsekvenser og eventuelle overlevelsesgevinster over tid. Mange av antagelsene om effekt etter de 4 første årene baserer seg på innspill fra utredningsgruppen. For å se på robustheten av disse antagelsene er ulike estimater på eventuelle forskjeller i tilbakefall og overlevelse mellom de ulike armene i studiene lagt inn i flere scenarioer som blir presentert. Man vet at systemisk tilbakefall av sykdommen er nær ensbetydende med at man vil dø av sin sykdom. Lokalt tilbakefall i brystet har helt klart en bedre prognose. Det å unngå ethvert tilbakefall er svært avgjørende for langtidsprognosen for brystkreft.

I fremtiden vil resultatene av de randomiserte studiene (13,14) vise overlevelsen ved tillegg av trastuzumab, men kontrollarmen vil være påvirket av at svært mange i kontrollarmen har fått trastuzumab etter at de preliminnære dataene ble kjent. Historiske kontroller slik det er benyttet i vår studie vil derfor få en større betydning når gevinster skal anslås.

Datakildene for å estimere kostnadene i de ulike helsetilstandene er basert på norske kostnadsdata ved behandling slik beskrevet av utredningsgruppen. Noen regionale forskjellene ved bruk av kjemoterapi i metastatisk fase i Norge gir tilsvarende en kostnadsvariasjon. Dette gjelder spesielt bruk av trastuzumab i mer enn én linje ved metastatisk sykdom. I tillegg er det i metastatisk fase kun lagt inn kostnader ved kjemoterapibehandling, mens trolig vil kostnader som påløper i den siste fase av sykdommen, ved palliativ behandling være stor. Dette er en svakhet ved analysen, men samtidig vil kostnader til terminalfase hos de fleste sykdommer være forbundet med store kostnader, noe som taler for å ikke ta dette med.

Utgifter til trastuzumab første året i en kohort på 300 pasienter vil være nærmere 100 millioner kr. Ved innføring av trastuzumab vil man oppnå en besparelse i form av færre antall tilbakefall. Behandling av tilbakefall er omfattende og kostbar. Gjennomsnittskostnaden per pasient for behandling av tilbakefall varierer i de ulike scenariene basert på hvor lenge effekten opprettholdes.

Utredningsgruppen mener det behøves ytterligere data fra kliniske studier før det med større sikkerhet kan konkluderes med hva som er optimal bruk av trastuzumab i metastatisk fase – etter at det også er benyttet i adjuvant behandling. Ut i fra dagens kunnskap og behandlingstradisjon er gruppen likevel enig i at ved umiddelbart tilbakefall etter trastuzumab i adjuvant behandling, eller tilbakefall inntreffer under pågående trastuzumab-behandling, er det ikke grunnlag for bruk i metastatisk fase. Ved langt sykdomsfritt intervall (> 2 år) vil man ikke ha holdepunkter for å hevde at verken FEC eller trastuzumab ikke kan være til nytte i metastatisk situasjon, noe som gjør at en vil havne i samme situasjon som for de som ikke har fått trastuzumab adjuvant. Dette betyr at gruppen anser trastuzumab for å være aktuell behandling ved langt sykdomsfritt intervall, selv om det er benyttet i adjuvant.

### **Organisering**

Organisatorisk er den største belastningen for helsetjenesten å innføre behandling av trastuzumab som infusjon til en pasientgruppe som ikke vil motta annen behandling enn observasjon. Behandling vil påløpe i 1 år og vil ta tid. (90 minutter + overvåkning), og deretter 30 minutter + overvåkning. Dette innebærer at avdelingene må ha fysisk kapasitet (areal) og personale til å håndtere dette. I tillegg er det nødvendig å monitorere kardiovaskulær toksisitet. Til dette benyttes MUGA som utføres ved nukleærmedisinske avdelinger.

## **5. Konklusjon**

En helseøkonomisk modell for å evaluere kostnadseffektiviteten ved adjuvant behandling med trastuzumab er presentert. I utgangsscenariet vinner pasienten i gjennomsnitt 2,7 leveår, med en gjennomsnittlige forventede restlevetid på 30,2 år. De totale helsetjenestekostnadene i analysen ved adjuvant behandling med trastuzumab er kr 581 000 per pasient, som er 197 000 kroner mer per pasient enn ved dagens standardbehandling. Den marginale kostnadseffektiviteten til trastuzumab i er kr 72 000 per vunnet leveår. Den diskonterte marginale kostnadseffektiviteten er kr 152 000 per vunnet leveår, der pasienten vinner 1,5 leveår. Resultatene i analysen forutsetter at trastuzumab brukes på samme måte som i studiene, dvs at kvinner med tegn til hjertesykdom ikke er aktuelle for behandlingen, og at behandlingen gis innen kort tid etter annen adjuvant behandling. Den største usikkerheten i analysen er ekstrapolering av effektdata fra de eksisterende interimdata. Oppfølging av pasientene med hensyn til tilbakefall, overlevelse og langtidsbivirkninger vil være nødvendig. Dette gjelder spesielt for mulige langtidsbivirkninger på hjertet.

## 6. Referanser

1. Ny medikamentell behandling av brystkreft. Adjuvant behandling med trastuzumab ved tidlig stadium av brystkreft, Rapport nr 2–2006, Kunnskapssenteret.
2. Drummon M, Schulpher M, Torrance G , Brien B, Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes, Oxford University Press, 2005
3. Olsen JA: Helseøkonomi: Effektivitet og rettferdighet, Cappelen Akademisk Forlag, 2006
4. Kristiansen IS, Stavem K, Linnestad K , Pedersen KM, Evaluering av medisinske metoder - kan vi stole på kostnad-effekt-analyser? Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 657-60
5. Informasjonshefte. Innsatsstyrt finansiering 2006, Helse og omsorgsdepartementet, 2006. [http://www.drginfo.no/isf/docs/Informasjonshefte\\_ISF\\_2006.pdf](http://www.drginfo.no/isf/docs/Informasjonshefte_ISF_2006.pdf)
6. Oncolex, onkologisk nettverk. <http://www.oncolex.no>
7. Norsk Bryst Cancer Gruppe, [www.nbcg.net](http://www.nbcg.net)
8. Kreft i Norge 2003. Kreftregisteret 2003
9. Slamon DJ, Clark GM, Wang SG, et al. Human breast cancer; correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/*neu* oncogene. Science 1987; 235: 177-82.
10. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER2/*neu* proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. Science 1989; 244: 707-12.
11. King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel c-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. Science 1985; 229: 974 - 76.
12. Piccart MJ, Di Leo A, Hamilton A. Her2: a predictive factor ready to use in the daily management of breast cancer patient? Eur J Cancer 2002; 36: 1755-61.
13. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. NEJM 2005; 353: 1659-72.
14. Romond RH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. NEJM 2005; 353: 1673-84.
15. Statistisk Sentralbyrå. Dødelighetstabeller 2005. <http://www.ssb.no/emner/02/02/10/dode/tab-2006-04-27-05.html>
16. Riou G, Mathieu MC, Barrois M, Le Bihan ML et al. C-erbB-2 (HER-2/NEU) Gene amplification is a better indicator of poor prognosis than over-expression in operable breast-cancer patients. Int. J. Cancer (Pred. Oncol.) 2001; 95: 266 – 70.
17. Pinto AE, Andre S, et al. C-erbB-2 oncoprotein overexpression identifies a subgroup of estrogen positive (ER+) breast cancer patients with poor prognosis. Annals of Oncology 2001; 12: 525-33.

18. Bartsch R, Wenzel C et. Al. Analysis of trastuzumab and chemotherapy in advance breast cancer after the failure of at least one earlier combination: An observational study. *BMC Cancer* 2006; 6: 63 -69
19. Puztai L, Esteva F. Continued use of trastuzumab (Herceptin) after progression on prior trastuzumab therapy in HER-2-positive metastatic breast cancer 2006; *Cancer Investigations* 24: 187 – 191.
20. Statistisk Sentralbyrå. 2005

## Vedlegg 1

Kostnader ved behandling av fjernresidiv uten trastuzumab ved metastatisk sykdom

Behandling	Enhetskostnad (kr)	DRG/takster	Forutsetninger	Kilde
<b>1. linje behandling</b>				
A. FEC	5375	Z51.10	6 sykluser	Oncolox (6)
B. /paclitaxcel ukentlig				
Paclitaxcel	5375	Z51.10	40	Oncolox (6)
<b>Total kostnad ved 1. linjebehandling</b>	123 625			
<b>2. linjebehandling</b>	107 500			
Vinorelbin ukentlig	5375	Z51.10	20	Oncolox (6)
<b>Total kostnad ved 2.linjebehandling</b>	107 500			
<b>3. linjebehandling</b>				
Capecitabine hver 3dje uke	5375	Z51.10	7	Oncolox (6)
<b>Total kostnad ved 3. linjebehandling</b>	37 625			

Kostnader ved behandling av fjernresidiv Herceptin kun i 1. linje

Behandling	Enhetskostnad (kr)	DRG/takster	Forutsetninger	Kilde
<b>1. linje behandling</b>				
A. FEC	5375	Z51.10	6 sykluser	Oncolox (6)
B. Trastuzumab/paclitaxcel ukentlig				
Trastuzumab ukentlig oppstart	9168	Z51.11	1	Oncolox (6)
Trastuzumab ukentlig vedlikehold	5375	Z51.10	39	Oncolox (6)
Paclitaxcel	5375	Z51.10	40	
<b>Total kostnad ved 1. linjebehandling</b>	235 709			
<b>2. linje behandling</b>	107 500			
Vinorelbin ukentlig	5375	Z51.10	20	Oncolox (6)
<b>Total kostnad ved 2. linjebehandling</b>	107 500			
<b>3. linjebehandling</b>				
Capecitabine hver 3dje uke	5375	Z51.10	7	Oncolox (6)
<b>Total kostnad ved 3. linjebehandling</b>	37 625			

Kostnader ved behandling av fjernresidiv Herceptin i 1. linje – 3. linje.

Behandling	Enhetskostnad (kr)	DRG/takster	Forutsetninger	Kilde
<b>1. linjebehandling</b>				
A. FEC	5375	Z51.10	6 sykluser	Oncolox (6)
<i>B1. Trastuzumab /Docetaxel ukentlig</i>				
Trastuzumab/Docetaxel ukedose oppstart	16755	Z51.12	1	Oncolox (6)
Trastuzumab/Docetaxel ukedose vedlikehold	9168	Z51.11	39	Oncolox (6)
<i>B2. Trastuzumab/Docetaxel hver 3 uke</i>				
Trastuzumab/Docetaxel 3 uke oppstart	33 828	Z51.13	1	Oncolox (6)
Trastuzumab/Docetaxel Hver 3 uke Vedlikehold	33 828	Z51.13	16	Oncolox (5)
<b>Total kostnad ved 1. linjebehandling</b>	312 420			
<b>2. linjebehandling</b>				
Capecitabine hver 3dje uke	5375	Z51.10	20	Oncolox (6)
Trastuzumab/Vinorelbin				Oncolox (6)
Trastuzumab/Vinorelbin 1.kur (Hernata)	33 828	Z51.13	1	Oncolox (6)
Trastuzumab/Vinorelbin 2.kur og senere	16755	Z51.12	20	Oncolox (6)
<b>Total kostnad ved 2. linjebehandling</b>	252 398			
<b>3. linje behandling</b>				
Capecitabine hver 3dje uke	5375	Z51.10	20	Oncolox (6)
Vinorelbine ukedose	5375	Z51.10	20	Oncolox (6)
Trastuzumab/Vinorelbin				Oncolox (6)
Trastuzumab/Vinorelbin 1.kur (Hernata)	33 828	Z51.13	1	Oncolox (6)
Trastuzumab/Vinorelbin 2.kur og senere	16755	Z51.12	20	Oncolox (6)
<b>Total kostnad ved 3.linjebehandling</b>	72 172			