

# Adjuvant FEC-kur ved tidlig brystkreft

Er det kostnadseffektivt?

5.årsoppgave under Stadium 4 medisinstudiet ved

Universitetet i Tromsø ved

Stud.med. Mari Holtmon K-99

Veileder avd. overlege Jan Norum

Kreftavdelingen, Universitetssykehuset Nord-Norge

14.10.2004

## SAMMENDRAG

FEC(fluorouracil,epirubicin,cyclophosfamide)-kur gis idag adjuvant til brystkreftpasienter.

Den har ersattet CMF(cyclophosfamide,methotrexate,fluorouracil) grunnet bedre overlevelsesdata. I dag stilles det økende krav til effektivitet dvs mest mulig helse for hver krone. Det var derfor ønskelig å estimere hvor kostnadseffektiv FEC-kuren er.

Data om effekt og livskvalitet ved adjuvant kjemoterapi ble innhentet ved søk etter artikler på Medline. De innhentede data ble anvendt i en kostnadseffektivitetsanalyse. FEC ble funnet å gi 3-7 % bedre overlevelse enn CMF. Det ble ikke funnet forskjell i livskvalitet. Kostnader ved FEC-kur ble beregnet utfra priser i Felleskatalogen, LIS-avtale, data fra SSB og offentlige takster. De totale kostnader ved FEC-kur ble beregnet til kr 28.839-33.861.

Medikamentkostnadene utgjorde 39-48% av de totale kostnader ved FEC-kur. Epirubicin-kostnader utgjorde  $\frac{3}{4}$  av alle medikamentkostnader.

Adjuvant kjemoterapi i form av FEC-kur ble funnet å være kostnadseffektiv i denne studien.

Kostnaden per vunnet leveår ved å endre fra CMF til FEC kur ble beregnet til kr 72.708.

Dette er godt innenfor allment aksepterte kostnader per vunnet leveår i Norge.

INNHOLDSFORTEGNELSE	Side
<b>1.Innledning</b>	s 4
1.1 Norsk brystkreftstatistikk	s 4
1.2 Mål for oppgaven	s 5
<b>2.Matriale og metode</b>	s 6
2.1 Inklusjons-og eksklusjonskriterier	s 6
2.2 Registrerte overlevelses-og livskvalitetsdata	s 7
2.3 Kostnader	s 7
2.3.1 Direkte	s 7
2.3.2 Indirekte	s10
2.4 Analysemetode	s11
<b>3.Resultat</b>	s11
3.1 Søkeresultater	s11
3.2 Behandlingseffekt /"gevinsten"	s12
3.3 Livskvalitet	s14
3.4 Behandlingskostnader ved FEC-kur	s15
<b>4.Diskusjon</b>	s17
<b>5.Konklusjon</b>	s22
<b>6.Referanser</b>	s23
Tabell 1.Standardregime ved adjuvant cytostatika-behandling ved brystkreft	s28
Tabell 2.Retningslinjer for adjuvant behandling ved operabel brystkreft	s29
Tabell 3.Priser per 1.8.2004 på cytostatika	s30
Tabell 4.Effekt av FEC og CMF målt i 5 og 10 årsoverlevelse	s31
Tabell 5.Totale kostnader ved 6 FEC-kurer	s32
Tabell 6.Kostnader ved FEC versus CMF adjuvant terapi	s33

# 1. INNLEDNING

Helsekostnader er sterkt økende og det stilles i dag økte krav til mest mulig helse for hver krone. Politikere og helseøkonomer krever i større grad enn tidligere, informasjon om kostnader og effektivitet for å gjøre nødvendige prioriteringer mellom ulike behandlingsvalg/pasientgrupper.

Kreft er en av de store sykdomsgruppene. Den rammer på verdensbasis hvert år over 10 millioner mennesker. I år 2020 er det estimert å bli 15 millioner nye tilfeller og 6 millioner dødsfall av sykdommen (1). Brystkreft er den vanligste kreftform blant kvinner.

Kreftregisteret nevner følgende risikofaktorer for brystkreft; brystkreft i nær familie, barnløshet, sen første fødsel, tidlig menarke, sen menopause, kosthold med høyt fettinnhold. Men brystkreft rammer også mange kvinner uten disse risikofaktorene (2). Årlig rammes over 1 million kvinner, og hvert år dør ca 370.000 av denne sykdommen på verdensbasis (1). Oppgaveforfatteren er selv en del av denne statistikken. Valg av fordypningsoppgave relatert til brystkreft på 5.studieår ved medisinstudiet i Tromsø var derfor interessant samtidig som det var en påkjening.

## 1.1 Norsk brystkreftstatistikk

I Norge var det i 2001 22.468 nye krefttilfeller. Av disse var det 2596 nye tilfeller av brystkreft (2). Det utgjør i overkant av 1/4 av all kreftsykdom hos kvinner. Kreftformen rammer kvinner helt ned i 20-årene. I dag rammes 1 av 9 kvinner av sykdommen i løpet av livet. Det har pågått masseundersøkelse /screening av brystkreft siden 1995.

Fra 1998 vedtok Stortinget å gjøre mammografi-undersøkelse landsomfattende. Tilbudet gis til kvinner mellom 50 og 69 år. Dette har ført til at en større andel av krefttilfellene som nå

oppdages er i stadium 1 (3). For kvinner i aldersgruppen 30-54 år utgjør brystkreft 37 % av alle nye kreftilfeller. I aldersgruppen 55-74 år utgjør brystkreft 25% målt i perioden 1997 – 2001. Insidensraten for brystkreft i perioden 1997-2001 var 71,5 pr 100.000. Den har økt de 25 siste år. Nesten 50 % av tilfellene rammer i dag kvinner yngre enn 60 år. 5 % av nye tilfeller rammer kvinner under 40 år. I Norge var det pr 31.12.01 26.965 kvinner som levde og hadde fått brystkreftdiagnose. Av disse hadde 9.232 fått diagnosen for 10 år eller mer siden (2).

Fra 1958-62 var 5-årsoverlevelse 60 % for brystkreft . I perioden 1993-97 var den 80%. Dette gjelder for alle stadier samlet. 5-årsoverlevelse for stadium 1 i 1995 var 90,2%, mens den for stadium 4 var 17%. For brystkreft har det vært små endringer i overlevelse når man sammenligner stadium for stadium av sykdommen (2). Årlig dør ca 750 kvinner av brystkreft i Norge. Sykdommen er den viktigste årsak til tapte leveår hos kvinner og rangerer foran andre sykdommer og ulykker (4).

## **1.2 Mål for oppgaven**

Adjuvant cytostatika-behandling i dag gis i form av FEC-kur. Se tabell 1. Den er krevende fysisk, psykisk og trolig også økonomisk for pasient og pårørende. I tillegg kommer endringer i livskvalitet/opplevd helse.

Behandlingen har også sin pris i form av kostnader for sykehus, trygdesystem og arbeidsgiver. Ut i fra et samfunns-medisinsk ståsted vil det være ønskelig å estimere hvor kostnads-effektiv behandlingen er. En slik analyse kan gi et sammenligningsgrunnlag mot andre behandlingsopplegg ved brystkreft, behandling av andre sykdommer og helserelevante oppgaver. Effekter og nytte måles oftest i vunne leveår eller kvalitetsjusterte leveår (QALYs). Siden brystkreft i stor grad rammer kvinner i yrkesaktiv alder vil sparte liv kunne ha en klar samfunnsøkonomisk gevinst.

I Norge har vi gode statistiske data, tilgjengelige priser og god mulighet til å anslå hvor kostnadseffektiv kjemoterapi er. Resultatene fra kostnadseffektivitets-analyse (KEA) over de ulike standardregimer kan i dagens situasjon med stramme helsebudsjett bli en av de viktige faktorene ved valg av terapi. Se tabell 2. Målet for denne studien er å kartlegge om overgang fra CMF til FEC-kur som adjuvant kjemoterapi ved brystkreft kan forsvares ut fra helseøkonomiske vurderinger.

## **2. MATERIALE OG METODE**

I denne oppgaven er det innhentet data om effektivitet, livskvalitet og kostnader ved bruk av FEC-kur som adjuvant behandling ved tidlig brystkreft. Bakgrunnsdataene er innhentet på følgende måte:

### **2.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier**

Data om effektivitet og livskvalitet er hentet gjennom søk etter alle tilgjengelige artikler i Medline og Pubmed. Med følgende:

Inklusjonskriterier:

- Engelsk språklige publikasjoner
- Tidsperioden 1998 til og med 1.6.2004
- Søkeordene var "breastcancer" og "adjuvant ". Deretter ble de utvalgte artiklene gjennomført med søkeordene "FEC "og "CEF" samt "cost benefit", "life years gained" og "quality of life"
- Nøkkelreferanser i de utvalgte artiklene ble inkludert der hvor disse ble vurdert som sentrale for problemstillingen.

Eksklusjonskriterier:

- Studier av lokalavansert cancer og/eller metastatisk sykdom.

- Brystkreft hos menn
- Studier som refererer til CEF/FEC, men som primært studerer andre behandlingsvalg.
- Artikler som kun omtaler FEC-kur generelt uten å oppgi data knyttet til behandlingen

## **2.2 Registrerte overlevelses- og livskvalitets-data:**

Alle artiklene som ble avdekket ble gjennomgått for data på effekt av kjemoterapi med FEC kur. Følgende effekt-parametre med hensyn til overlevelsesgevinster ble registrert: 10-års overlevelse, 5 års overlevelse og 5 års sykdomsfri overlevelse.

I tillegg til overlevelsesgevinster ble artiklene gjennomført for gevinster eller tap i form av endret livskvalitet (quality of life) knyttet til FEC behandling. Det ble søkt etter data på livskvalitet før, under og etter de 6 månedene med adjuvant FEC kur. Det ble spesielt søkt etter data hvor livskvalitetsskjemaet til EORTC ble benyttet .EORTC QLO C-30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire Core Module) (5) er et kreftspesifikt måleinstrument for livskvalitet (QoL) hos cancer-pasienter. Det er hyppig benyttet ved livskvalitetsanalyser hos kreftpasienter og en pålitelig og valid metode benyttet i flere kulturer.

## **2.3 Kostnader**

### **2.3.1 Direkte kostnader**

Cellegift doseres etter pasientenes kroppsoverflate. Denne beregnes i tabell ut i fra høyde og vekt .Kroppsoverflate-arealet (body surface area -BSA) til en gjennomsnittlig norsk kvinne er rapportert til 1,73 m<sup>2</sup> (6). Dette ble benyttet som utgangspunkt for beregning av mengde kjemoterapeutika til hver enkelt kvinne i denne analysen. Kurene administreres i all hovedsak poliklinisk og behandlingsregimet er basert på data fra Kreftavdelingen, UNN, Universitetssykehuset i Nord-Norge. Se Tabell 1 .

Medikamentkostnadene utgjøres av FEC og antiemetika. Priser på medikamentene er hentet fra sykehus-apoteket ved UNN 1.8.04. Se Tabell 3 (Enhetlig Tabell eller tabell – se ovenfor). De er et resultat av LIS-avtalen ( Legemiddel-Innkjøps Samarbeidsavtale). Disse prisene justeres minst en gang årlig. De vil ligge lavere enn det som Felleskatalogen oppgir. Kostnad for en FEC -kur ved LIS-avtale var (Fluorouracil kr 92,22+Epirubicin kr 1794,10+Cyclophosphamide kr 178,10) kr 2.064. Det ble derfor også utregnet medikamentkostnader etter Felleskatalogens priser (7 .Kostnader til en kur etter Felleskatalogens priser ble beregnet til (kr 100,18+kr 2104,70+kr 184,10) kr 2.389.

Som antiemetika gis ondansetron (Zofran®) 8 mg x 2. Først 8 mg oppløst i 100 ml natriumklorid (NaCl) intravenøst. Deretter tar pasienten selv, peroralt 8 mg samme kveld .I tillegg gis dexametason (Fortecortin®) 16 mg i 100 ml NaCl før hver kur. Preparatet fås kun på registreringsfritak. Antiemetika-kostnader per kur utgjør kr 157 ved LIS-avtale mot kr 243,40 etter Felleskatalogens priser.

Det må også iberegnes kostnader til infusjonsposer i form av natriumklorid-og glucose-oppløsninger. Infusjonsvæsker og poser koster kr 80,74 per kur ved LIS-avtale mot kr 89,75 ved Felleskatalog-priser. I tillegg vil en del pasienter ha behov for angst dempende stoffer, men dette gis ikke som et standard oppsett og er derfor ikke tatt med i denne beregning.

Når det gjelder doseintensitet er det først vist hvor store kostnadene blir ved full dose dvs 100 %. Det er så beregnet kostnad ved 80 og 90 % doseintensitet. Utfra opplysninger fra erfaren overlege tilknyttet kreftavdelingen ved UNN er det vanlig at det blir gitt omkring 90% (dr.Norum, kreftavdelingen, UNN, personlig meddelelse). Del Mastro et al har vist at anvendt doseintensitet var 93% (8). Dosen reduseres dersom beinmargen ikke klarer å erstatte tapte



blodlegemer i tilstrekkelig grad. Dette gjøres etter standard retningslinjer utarbeidet av Norsk brystcancer gruppe (4).

I tillegg til medikamentkostnader kommer administrasjonskostnader ved poliklinikk og blandekostnader ved apoteket. De polikliniske kostnader per kur blir kr 245 som tilsvarer pasientens egenandel (9).

Apotek kostnader er innhentet fra sykehusapoteket ved Universitetssykehuset Nord-Norge(UNN)slik de var per 1.8.2004.Dette er den pris som apoteket tar for å gjøre kurene klare til infusjon. De tar kr 198 (uten moms) per pose til infusjon, 3 poser per kur , blir kr 594 per cytostatika-kur.

Transport-kostnader utgjør en betydelig direkte kostnad. Pasienters rett til syketransport er nedfelt i Pasientrettighetsloven (Lov om pasientrettigheter).Transporten foregår med ambulanse, drosje, egen bil, båt eller fly. Kostnadene har inntil 1.1.2004 vært dekket gjennom folketrygden (10). Finansieringsansvaret er nå overført til de regionale helseforetak. I 2002 var transport kostnadene for pasienter 1.543 millioner på landsbasis (9). Syketransport kostnadene for Helse-Nord var 506 millioner i 2002 (11).Dette indikerer en gjennomsnittlig transportkostnad per pasient på kr 997. Dette er en gjennomsnittlig kostnad uavhengig av diagnose, for polikliniske og innlagte pasienter. For å kvalitetssikre dette tallet ble det gjennomført en analyse av reiseavstand for et tilfeldig utvalg på 21 kvinner som fikk adjuvant kjemoterapi ved kreftpoliklinikken ved UNN i 2004. Transport kostnadene ble beregnet utfra statens takster for refusjon av reise foretatt med egen bil (12). Refusjonssatsen er pr 1.9.04 kr 3,00 pr km. Avstander fra hjem til UNN ble regnet utfra NAFs veibok, "Ruteplanleggeren"(13). Gjennomsnittlig avstand for en tur-retur reise ble funnet å være 209 km. Gjennomsnittlig transport kostnad per kur ble kr 627. Det er denne verdi på transport kostnad som ble benyttet i denne analyse.

Cyclofosamid, Methotrexat og Fluorouracil (CMF) var inntil nylig standard regime for adjuvant kjemoterapi ved brystkreft. Kostnader ved bruk av CMF ble beregnet for å kunne sammenligne kurene. Denne kuren settes med de samme doser av cyclofosfamide og fluorouracil som under FEC-kur (6). Kostnader ved poliklinikk, apotek, transport og indirekte kostnader vil være likt administrasjon av FEC-kur. Kun Epirubicin er erstattet med Methotrexate. Priser for Methotrexate etter Felleskatalogen; ved 100% doseintensitet er kr 323, ved 90% kr 291 og kr 258 ved 80 %.

Totale kostnader for CMF-kuren ved Felleskatalogens priser vil bli kr 21.556 ved 100% doseintensitet, kr 21.353 ved 90 % og kr 21.149 ved 80 % doseintensitet. LIS-priser for Methotrexat i CMF-kuren ble funnet å være lik prisene oppgitt i Felleskatalogen.

### **2.3.2 Indirekte kostnader (ikke-helserelaterte kostnader )**

I forbindelse med adjuvant kjemoterapi vil de aller fleste kvinner bli så medtatte og syke at de ikke er i stand til å fungere i arbeid. Bivirkninger forbundet med cellegift er uttalte (14, 15, 16). Utfra egne erfaringer og samtale med kvinner som har fått adjuvant kjemoterapi anslår jeg at ca 10 % vil være yrkesaktive under behandlingen. De resterende er sykemeldt. Denne antagelse ble bekreftet av en spørreundersøkelse blant 8 overleger/onkologer ved Kreftavdelingen. Denne avdekket et gjennomsnitt på 88 % som var sykemeldt (variasjon 75-95 %). Kostnader forbundet med dette utgjør indirekte kostnader. De er beregnet utfra data fra Statistisk sentralbyrå(SSB)(17). Data fra SSB viser at 82,8 % av alle kvinner mellom 40 og 54 år er i en eller annen form for inntektsgivende arbeid. Gjennomsnittlig brutto inntekt for aldersgruppen 45-54 år var 236 800 i perioden 1997-2001. Dette inkluderer lønn, pensjon, kapital og næringsinntekt og gir grunnlaget for beregning av de indirekte kostnadene ved

kjemoterapi. Det ble anvendt 50 år som basis alder for hele gruppen da det er gjennomsnittsalderen til en kvinne som får adjuvant terapi (3)

Forventet gjenstående levetid for en 50 år gammel kvinne er 28,57 år (17).

(Forventet gjenstående levealder for en 60 år gammel kvinne er 19,45 år.)

De indirekte kostnadene ble beregnet etter "Friksjonskostnad-metoden" (18).

De defineres som kostnadene med å finne en stedfortreder til en syk medarbeider.

Friksjonskostnad ble beregnet på følgende måte:

Andel yrkesaktive i aldersgruppen x års-inntekt x andel sykemeldte x tid x friksjonskostnad

0,82 x 236.000 x 0,9 x 0,5 x 0,1. For enkelhet skyld brukte jeg et middeltall av bruttoinntekt for hele gruppen ved beregning av indirekte kostnader.

## **2.4 Analyse metode**

Det er i studien benyttet en kostnadseffektivitetsanalyse(KEA) for å måle effekt av FEC-kur i form av kostnad per vunnet leveår.

$$\text{EFFEKT} = \text{KOSTNAD/VUNNET LEVEÅR}$$

## **3. RESULTAT**

### **3.1 Søkeresultater**

Med søkeordene "breastcancer" og "adjuvant" ble 3994 artikler avdekket. Et videre søk på Ordene "breastcancer", "adjuvant" og "CEF" eller "FEC" ble henholdsvis 17 og 46 artikler avdekket. Søk på kombinasjonen "breastcancer", "cost benefit" og "adjuvant" blant de 63 artiklene ga 17 artikler. Søk på ordene breastcancer og "life years gained" ga 26 artikler.

Videre søk på "breastcancer", quality of life og adjuvant avdekket 144 artikler. Da adjuvant ble byttet med FEF/CEF fikk jeg frem 4 artikler. Av disse var 3 stykker rettet mot

lokalavansert og metastatisk sykdom. Totalt ble dermed 64 + 2 nøkkelreferanser/artikler inkludert i studien.

### **3.2 Behandlingseffekt ("Gevinsten")**

I 2002 ga Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group (EBCTCG) ut en oversikt over gjeldene behandlingsanbefalinger og resultat av randomiserte kontrollerte studier (19).

Undersøkelsen gjaldt 6000 kvinner i 11 studier der en undersøkte effekt av FEC og CMF-kurer. Reduksjonen i recidiv for kvinner under 50 år ble funnet å være 35 % og 20 % for de over 50 år. Mortaliteten viste 27 % reduksjon for kvinner under 50 år. For kvinner mellom 50-60 år ble mortaliteten redusert med 11 %. For kvinner under 50 år med klinisk lymfeknute metastase ble 10-årsoverlevelse økt fra 42% til 53%. For aldersgruppen 50-69 år med positive lymfeknuter ble det en 3 % økning av 10 års overlevelse.

For antracycline-holdige kurer (FEC/FAC) ble en ytterligere bedret 5-årsoverlevelse påvist. Mortalitetstall var 69% versus 72 %.

Fumoleau og medarbeidere (20) evaluerte varighet og doseintensitet av epirubicin hos premenopausale kvinner med lymfeknute- positiv brystcancer. 621 pasienter ble randomisert til tre grupper, 6 FEC-50, 3 FEC 50 og 3 FEC-75 (FEC 50 betyr 50mg/m<sup>2</sup> epirubicin pr kur). Alle pasientene fikk strålebehandling mot brystveggen etter slutten av 3.syklus. 10 års oppfølging viste best overlevelse med 6 FEC- kurer .10-årsoverlevelse for 6 FEC 50-gruppen (dvs 50mg/m<sup>2</sup> epirubicin i 6 FEC-kurer) var 64,3%, mens de som fikk 3 kurer hadde en 10 års- overlevelse på 56,6%.

Fra november 1989 gjorde Paradiso et al (21) en studie av 248 kvinner uten lymfeknutemetastaser, men med høy proliferativ aktivitet, diagnostisert til pT1-T2,N0,M0. 50 % av kvinnene hadde histologisk grad 3. 5-års sykdomsfri overlevelse for kvinnene som fikk FEC- kur var 81 %. Tilsvarende for kontrollgruppen var 69 %. Kontrollgruppen fikk kun

lokoregional terapi. Altså var FEC kjemoterapi grunn til at de som fikk behandling hadde større sjanse til å forbli friske.

Den franske adjuvant gruppen for brystkreft (22) studerte overlevelse til 565 kvinner med alvorlig diagnose, dvs med flere enn 3 positive lymfeknuter og av grad 2 eller 3 og hormon receptor negativ sykdom. Studien startet i 1990. Postmenopausale kvinner fikk tamoxifen som hormon-terapi. Strålebehandling ble gitt til alle. To ulike doser av epirubicin ble gitt FEC 50 og FEC100. 5 års sykdomsfri overlevelse (DFS=disease-free survival) var 54,8% for FEC 50 gruppen, mens den var 66,3 % for FEC100.

Hensikten med undersøkelsen til Levine et al (23) var å bestemme relativ effektivitet av en intensiv FEC kur mot en CMF kur hos kvinner med brystkreft-spredning til lymfeknuter. Av 359 pasienter som fikk CMF kur var det 169 som fikk recidiv. Av 351 FEC pasienter var det 132 som fikk recidiv. Det ble funnet 7 % økning i 5-årsoverlevelse i FEC's favør. Resultatet viste at pasientene som fikk FEC hadde lenger sykdomsfri periode og bedre langtidsoverlevelse.

I en canadisk artikkel av Trudeau og medarbeidere (24) ble det gjennomgått litteratur for å finne et grunnlag for en ny studie. Dette ble grunnlaget for en fase 3 studie (MA.21) av adjuvant kjemoterapi til lymfeknute-positiv og lymfeknute-negative brystkreft hos, pre-og postmenopausale kvinner uten metastaser. Hun fant 5 års-overlevelse var 77 % ved bruk av FEC i motsetning til 70 % ved bruk av CMF (resultat av MA.5 studien).

En belgisk forsker gruppe ved Piccart og medarbeidere (25) studerte 3 lymfeknute positive grupper av kvinner som fikk henholdsvis CMF, høy og lav dose EC. De fant ingen forskjell i overlevelse mellom CMF gruppen og høydose epirubicin gruppen, men derimot større effekt av høy dose epirubicin enn lav dose. Studien verifiserer en dose-respons kurve for epirubicin i adjuvant brystkreft behandling. 3-årssykdomsfrioverlevelse var 78% for CMF, 80 % for høy dose epirubicin og 72 % for gruppen med lavere dose epirubicin.

En rekke studier viser effekt av antracykliner (FEC,FAC,AC,EC) uten å spesifisere dette ytterligere (26, 27, 28, 29, 30, 31). Det er ikke mulig å dra konklusjoner om FEC-kurenes effekt ut av disse. Flere artikler (7, 30, 32, 33, 34) oppgir effekt av FEC/antracykliner, men de er oversiktsartikler som anvender data fra artiklene (19 - 25, 35) tidligere nevnt her.

Med bakgrunn i disse studiene er det grunnlag for å si at FEC gir en bedre overlevelse enn CMF ved brystkreft og at bedringen i 5 års overlevelse er mellom 3-7 prosent. En oversikt over litteraturen er vist i Tabell 4.

### **3.3 Livskvalitet**

Brandberg et al (16) har gjort en randomisert studie av to ulike adjuvant regimer s effekt på livskvaliteten-HRQoL ( helserelatert livskvalitet) hos 525 kvinner. To grupper kvinner med høy risiko brystkreft fikk to ulike behandlinger, 9 FEC-kurer eller 3 CTCb med stamcellestøtte. Det ble benyttet EORTC QLQ C-30 (5).Det ble funnet statistisk signifikante forskjeller i alle HRQoL variablene under behandlingen . Etter behandlingen var avsluttet gikk pasientenes HRQoL tilbake til de nivå de hadde før behandling. QoL under FEC kur ble funnet å være 71,5 før behandlingsstart. Den sank til 50,1 etter 16 uker. Etter 54 uker var QoL igjen 73,2.

Livskvalitet ble målt i MA.5 undersøkelsen (35). Det ble brukt EORTC skjemaet (EORTC QLQ C-30). Det ble ikke funnet forskjeller i målt livkvalitet ved FEC versus CMF-kur.

En systematisk oversikt fra SBU-gruppen ved Bergh et al (24) oppsummerer basert på randomiserte studier at adjuvant polykjemoterapi i starten reduserer livskvaliteten, men langtids oppfølging av pasientene viser en bedret livskvalitet sammenlignet med ubehandlede pasienter.

Del Mastro og medarbeidere gjennomførte en studie for å evaluere effekten på pasient-rapportert psykologisk stress, som er en viktig komponent ved evaluering av QoL, ved en doseøkning av FEC sammenlignet med standard regime (34). 392 pasienter ble randomisert til 2 grupper. Den ene gruppen fikk CEF 14 (kur hver 14.dag), den andre gruppen fikk CEF-kur hver 21.dag. 1095 spørsmål ble evaluert. Dette viste at et mer dose-intensivt regime ga et større, men midlertidig økt stress hos brystkreftpasientene. Etter 6 mnd var det psykologiske stress likt.

Med bakgrunn i disse studiene er det grunn til å anta at FEC-kur i standard regime gir de samme endringer i livskvalitet som den tidligere benyttede CMF kuren. Det er dermed ikke datagrunnlag for en kostnad-nytte analyse som ledd i en helseøkonomisk analyse av FEC versus CMF.

### **3.4 Behandlingskostnader ved FEC-kur**

De totale kostnadene ved adjuvant FEC kjemoterapi som inkluderer medikamentkostnader, administrasjonskostnader, transport og produksjonstap ble beregnet å være fra kroner 28 839 til 33.861. Detaljer er vist i Tabell 5.

Medikament kostnadene skyldtes vesentlig kjemoterapeutika.

De utgjorde fra 39% til 48 % av de totale kostnader. Stoffet Epirubicin var i sær-klasse dyrest.

Det utgjorde  $\frac{3}{4}$  av de totale medikamentkostnadene.

Transport-kostnadene utgjorde 11-13 % av de totale kostnader.

De indirekte kostnader ble funnet å utgjøre 26-30 % av totale kostnader.

Litteraturgjennomgangen viste en gjennomsnittlig økt overlevelse på 5 % for de som fikk FEC versus CMF. Norum (6) fant at CMF ga 2,45 vunne leveår per behandlet pasient. En 5 prosent økning av 2,45 år gir 2,57 vunne leveår ved FEC-kur.

Kostnad-effektivitets analyse viste ;

- Kostnad ved FEC/ vunnede leveår ved henholdsvis 100, 90 og 80 % dose ble;
  - ved LIS avtalepriser kr, 12.045, 11.568, 11.092
  - ved Felleskatalogpriser kr, 13.023, 12.472, 11.828
- Kostnad ved CMF/vunnede leveår;
  - ved LIS avtalepriser kr, 8.798, 8.716, 8.632
  - ved Felleskatalogpriser kr, 8.798, 8.716, 8.632

Under sammenligning av FEC og CMF ble det valgt å bruke tall fra kurer med 90% dose-intensitet da dette ligger nær opp til det som er vanlig ved UNN og er tall som er dokumentert (8). Samtidig er prisene som er gunstigst for samfunnet dvs fra LIS-avtale-priser valgt å bruke for å sammenligne kostnadene i dette regnestykket.

Kostnad per vunnet leveår ved bruk av FEC i stedet for CMF er:

Total kostnad FEC-Total kostnad CMF/2,6-2,45 gir kr  $(30.078-21.353)/0,12=$  kr 72.708

Se Tabell 6



#### 4. DISKUSJON

Under gjennomgang av litteratur ble det påvist økt effekt av FEC versus CMF kur. FEC gir 3-7% flere langtids-overlevende. Den økte kostnaden per vunnet leveår ved bruk av FEC i stedet for CMF var 72.708 norske kroner. For å bedre overlevelsen ved brystkreft ble CMF gitt som adjuvant terapi fra 70-tallet. FEC erstattet senere CMF. Med denne litteratur-studien var det ønskelig å få kartlagt om overgangen fra CMF til FEC-kur kan forsvares ut fra helseøkonomiske vurderinger. I denne studien ble kostnad per kvinne som fikk adjuvant FEC beregnet til kr 28.839-33.861. FEC-kur ga større kostnader per vunnet leveår enn CMF-kur grunnet de økte medikamentkostnadene .

Denne bedre effekten på overlevelse av anthracycliner i forhold til andre kjemoterapeutika er beskrevet i flere artikler. Den systematiske oversikten over kjemoterapeutiske effekter av brystkreftbehandlingen ved Bergh et al (28) konkluderte med at kjemoterapi kurer som inneholder anthracycliner gir en bedret 5-årsoverlevelse på 3 år. National Institutes of Health (23) har slått fast at introduksjon av anthracycliner (doxorubin eller epirubicin) i adjuvant kjemoterapi har gitt en liten, men statistisk signifikant bedring i overlevelse. En oversiktsartikkel publisert i 2001 i Lancet (25) viste resultat av 47 undersøkelser som involverte i alt 18.000 kvinner. Denne viste at kjemoterapi reduserer risiko for recidiv og død. Dataene ble hentet fra EBCTCG 1995. For yngre kvinner var relativ risiko reduksjon for recidiv 35,3 % og relativ risiko reduksjon for død var 27,3 %. For eldre, dvs over 50 år, var risiko reduksjonen lavere. En artikkel fra februar 1998 (24) om retningslinjer for behandling slår fast at alle kvinner med stadium 2 cancer skal tilbys adjuvant kjemoterapi . Den anbefaler FEC eller CMF kur. Der anbefales også Tamoxifen hormonbehandling i 5 år. Forventet effekt av kurene i sparte leveår er ikke beskrevet.

Alle data om effekt er innhentet fra forskjellige artikler som studerer kvinner i ulike alder, med ulike diagnoser, ulike adjuvant kjemoterapi og ulike metode for å måle resultat. Det

knytter seg derfor usikkerhet til mulighet for å sammenligne slike studier. Da flere studier viser samme tendens i resultat kan man mene at resultatene gir en viss signifikans, men man bør være varsom med å gi bastante konklusjoner. Å måle helse-effekt er i seg selv vanskelig og vil være beheftet med subjektive vurderinger.

Priser på medikamenter vil endre seg over tid, fra år til år, mellom sykehus og land. Nyere medikamenter er ofte kostbare, men faller 10-25 % i pris når patentbeskyttelsen oppheves. Prisene oppgitt her ble til ved beregning av kostnadene ved en særavtale (LIS). Store innkjøp gir reduserte priser. Prisene vil kunne variere fra landsdel til landsdel, men etterat sykehus ble underlagt statlig styring burde det være grunnlag for likere prissetting over hele landet. Dette da innkjøpspriser forhandles sentralt. Epirubicin ble erstattet med Methotrexat pga bedre effekt. Epirubicin er et kostbart medikament sammenlignet med Methotrexat og det ga totalt sett større kostnad per sparte leveår.

Det er ikke vist at en mer dose intensiv behandling gir økt overlevelse. Antracykliner er også cardiotoksiske og er bare anbefalt i begrenset dose (4). En høy dose gir forbigående økt psykologisk stress (34), men synes å normaliseres etter 6 mnd.

Sykehuset får 2474 kr pr FEC kur (kode Z51.10) ved brystkreftbehandling (9). Dette skal dekke lønninger til helsepersonell og alminnelig drift av avdelingen.

Årsberetning fra Helse-Nord 2003 (11) oppgir at det ble utført 406 548 konsultasjoner i Nord-Norge år 2003. Inntekter for disse er beregnet til 610 796 481 millioner i 2003 (11). Dette tilsvarer gjennomsnittlig kr 1502,40 i inntekt pr konsultasjon for helseforetakene og tilsvarende utgifter for staten.

Transport-kostnadene er små sett i forhold til total pris på behandlingen.

De vil være ulikt fordelt mellom de forskjellige fylker. I Nord-Norge er avstandene store, pasientene må ofte bruke fly, båt eller kjøre bil over lengre strekninger og følgelig økte transportkostnader per pasient. I 1998 var de totale transport kostnader 1.114,6 millioner

kroner på landsbasis (10). Fra 1990 til 1998 har kostnadene steget med 57 %. Bruk av drosje har de senere år utgjort over halvparten av de totale utbetalingene. I og med fritt sykehusvalg er innført vil det i fremtiden bli interessant å se om transportkostnadene vil øke ytterligere. I denne studien ble det antatt at middelverdi av transportkostnader i utvalget ga en representativ verdi for gruppen. Det ga et tilfredstillende estimat på kostnadene ved transport for en kvinne per kur. De ligger lavere enn gjennomsnittlig kostnad for all transport til sykehus i Nord-Norge hvilket også er rimelig da de tallene også gjelder innleggelses i sykehus og dermed inkluderer er sykere pasientgruppe.

Det ble gjort en antagelse om at antall kvinner i arbeid under kuren er 10 %. Tallet er basert på egne erfaringer, samtaler med kvinner som har fått adjuvant kjemoterapi og deres ektefeller/samboere. Tallet er muligens noe lavt, men selv med aktiv sykemelding som kan være en mulighet for noen kvinner vil gi kostnader for samfunnet. Friksjonskostnad-metoden for å beregne kostnader ved utskifte av en medarbeider antar 10 % friksjonskostnader. Dette kan synes noe lavt. Men rent generelt antar bedrifter langt høyere kostnader ved utskifte/tap av medarbeider. Selv skifte av avdeling for en sykepleier innenfor samme sykehus vil måtte medføre kostnader til opplæring, nye relasjoner og nye regler. Derfor mener jeg at de indirekte kostnader funnet her ikke er urimelig store.

I prinsippet bør alle kostnader som kommer fra diagnosetidspunktet tas med i beregning av kostnader, men dette vil bli svært komplisert. Det er her ikke tatt med beregning av kostnadene til kontroller. Brystkreftpasienter følges hvert halv år de tre første årene og senere årlig i 10 år. Det er heller ikke tatt med kostnader for terminal pleie og omsorg. I tillegg vil familie og pårørende pålegges kostnader som det er svært komplisert å beregne.

Er behandlingen verdt det den koster? Har vi råd til dette? Er kr 72.708 en rimelig pris å betale for et vunnet leveår? De fleste kvinner som får cellegift er kvinner i yrkesaktiv alder. Selv med kun 1 til 2 år forlenget tid som yrkesaktiv kan forsvare slik bruk av økonomiske

midler. Kostnaden ligger innenfor det som er vanlig akseptert kostnad per sparte leveår. Man kan ikke kalle det luksusbehandling når man sammenligner seg med land vi ønsker å sammenligne oss med. En svensk oversiktsartikkel om effekter av kjemoterapi og kostnader angir kostnad pr sparte leveår til å ligge mellom 100.000 og 250.000 svenske kroner ( norske kr 90.000 til 225.000 ) (33). Hvor store kostnader er generelt akseptabelt sett utfra hvor mange sparte leveår det gir?. Utfra opplysninger fra dr.Norum (personlig meddelelse) ligger grensen i dag på 300.000-400.000 per sparte leveår i Norge.

En burde kunne se på villighet til å betale (37) sett fra både stat og den enkeltes ståsted. En australsk studie (38) der 4 studier er sammenlignet fastslo at ved 1 % mulighet for økt overlevelse ville 50 % av kvinnene vurdere det slik at behandlingen var verdt det. Ved 5 % økt overlevelse ville 72 % finne det akseptabelt å gjennomgå adjuvant behandling.

Hvilke alternativer har vi Hvis kjemoterapi ikke blir gitt til pasienter som gjennomgår fjerning av lymfeknuter i aksillen pga spredning er det vist at kirurgi vil være nærmest bortkastet hos kvinner med spredning til axillære lymfeknuter. Kirurgi alene gir altså ikke forlenget overlevelse (39).

Dagens tilbud til alvorlig brystkreft-rammede er ikke godt nok. Full helbredelse er målet.750 kvinner dør årlig i Norge av brystkreft. Det tilsvarer nesten 70 fotball-lag. Selv mindre økninger i overlevelse-prosent vil tilføre mange person-år (2).

I fremtiden kan det vise seg at andre cellegifter har bedre effekt. Det er indikasjoner på at taxaner (paclitaxel ) (TEC kur) gir bedret overlevelse ( 28, 31). Taxaner (docetaxel og paclitaxel ) har i en studie vist seg å være blant de som gir best resultat for kvinner med metastatisk sykdom (4).

De siste år har det også kommet mer spesifikk terapi rettet mot molekytlære strukturer på celleoverflaten til kreftceller. Den er svært målrettet (eks ;Herceptin® ,et monokonalt antistoff rettet mot HER-2 /neu receptorer og vekstfaktorer) (31).Dette kan synes som en

kommende behandlingsform. Denne målrettede behandlingsformen er trolig i startgropa av en ny måte å behandle kreft på og kan synes som fremtidens behandling. Men inntil videre må vi støtte oss på gjeldende dokumenterte behandlingsanbefalinger og erfaringer.

## **5. KONKLUSJON**

Litteraturgjennomgang viste en 3-7 % økt 5-årsoverlevelse ved FEC versus CMF adjuvant terapi ved tidlig brystkreft. FEC gir 2,57 år vunne leveår pr behandlet kvinne i motsetning til 2,45 år ved CMF-kur. Den totale kostnads endring per vunnet leveår ved overgang til FEC fra CMF ble kr 72.708. Dette er innenfor akseptable kostnadsgrenser for kostnad per vunnet leveår i vestlige land.

## ETTERORD

Som pasient er det vanskelig å se at en behandling av en kreftpasient kan være bortkastet. En hver form for utsikt til overlevelse vil være tilstrekkelig grunnlag til å iverksette terapi (40). Sett fra et samfunnsøkonomisk synspunkt med begrensede ressurser må hver enkelt behandling være kostnadseffektiv. Det er ikke forsvarlig å drive unødig overbehandling og utsette større pasientgrupper for plagsom behandling uten sikker dokumentert effekt. For fremtiden håper jeg at det kommer behandling som ytterligere bedrer overlevelsen og gir færre bivirkninger for brystkreftpasientene.

## TAKKSIGELSER

Under arbeidet med denne oppgaven har jeg fått oppmuntring, støtte og råd fra flere personer som står meg nær. Jeg vil uttrykke en særlig takk for innspill om oppgaven til

Elisabeth Hagehaugen, Ketil Krogstad og min ektemann Harald Øverby.

Jeg vil også rette en stor takk til veileder Dr Jan Norum for god veiledning og støtte underveis.

## 6. REFERANSER

1. WHO, world health organization [www.who.int/en/](http://www.who.int/en/) (2004.08.01)
2. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2001. [www.kreftregisteret.no](http://www.kreftregisteret.no) (2004.08.01)
3. Kreftforeningen [www.kreft.no](http://www.kreft.no) (2004.08.15)
4. NBCG, Norsk Bryst Cancer Gruppe [www.nbcg.net](http://www.nbcg.net) (2004.08.01)
5. Aaronson N K, Ahmedzai S, Bergman B et al. The European Organization for Research and Treatment of cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *Journal of National Cancer Institute* 1993;85:365-376
6. Norum J. Adjuvant Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluorouracil (CMF) in Breast Cancer. Is it Cost-effective? *Acta Oncologica* 2000 ;39:33-39
7. Felleskatalogen 2004, 46. utgave, Felleskatalogen AS, Oslo
8. Del Mastro L, Venturini M, Lionetto R et al Accelerated-intensified cyclophosphamide epirubicin, and fluorouracil (CEF) compared with standard CEF in metastatic breast cancer patients: results of a multicenter, randomized phase 3 study of the Italian Gruppo Oncologico Nord-Ouest-Ma Inter Gruppo Group *Journal of Clinical Oncology* 2001;19:2213-2221
9. Helsedepartementet. <http://odin.dep.no/hd> (2004.08.15)
10. Rikstrygdeverket. [www.trygdeetaten.no](http://www.trygdeetaten.no) (2004.08.15)
11. Helseforetaket Helse-Nord. [www.helse-nord.no](http://www.helse-nord.no) (2004.08.15)
12. Regulativ for reiser på statens regning. Fra Statens personalhåndbok <http://odin.dep.no/aad/norsk/regelverk/rutiner> (2004.10.01)
13. NAF-vei bok.no, ruteplanlegger, [www.geoweb.no/veibok](http://www.geoweb.no/veibok) (2004.09.21)

14. Wefel J, Lenzi R, Theriault R et al. The Cognitive Sequelae of Standard-Dose Adjuvant Chemotherapy in Women with Breast Carcinom. Results of a Prospective, Randomized, Longitudinal Trial. *Cancer* 2004;11:2292-2299
15. Kornblith A, Herson J, Weiss RB et al. Long-term Adjustment of Survivors of Early-Stage Breast Carcinoma, 20 Years after Adjuvant Chemotherapy. *American Cancer Society* 2003;98:679-89
16. Brandberg Y, Michelson H, Nilsson B et al. Quality of life in women with breast cancer during the first year after random assignment to adjuvant treatment with marrow supported high-dose chemotherapy with cyclophosphamide, thiotepa, and carboplatin or tailored therapy with Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide: *Journal of Clinical Oncology* 2003 ;21:3659-3664
17. Statistisk sentralbyrå. [www.ssb.no](http://www.ssb.no) (2004.08.01)
18. Liljas B. How to Calculate Indirect Costs in Economic Evaluations *Pharmacoeconomics* 1998;13:1-7
19. Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group. Multi-agent chemotherapy for early breast cancer. *Lancet* 1998;352:930-942
20. Fumoleau P, Kerbrat P, Romestaing P et al. Randomized trial comparing six versus three cycles of epirubicin based adjuvant chemotherapy in premenopausal, node-positive breast cancer patients: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 01 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21:298-305
21. Paradiso A, Schittulli, Cellmare G et al. Randomized clinical trial of adjuvant fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide chemotherapy for patients with fast-proliferating, node-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19:3929-3937



22. French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial.  
Journal of Clinical Oncology 2001;19:602-611
23. Hamilton Regional Cancer Centre, Mc Master University, ON, Canada  
Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer.  
Journal of Clinical Oncology 1998 ;16: 2651-2658
24. Trudeau ME. Optimizing Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy: Rationale for the MA.21 Study Oncology 2001;15:7-13
25. Piccart M J, Di Leo A, Beauduin M et al. Phase 3 Trial Comparing Two Dose Levels of Epirubicin Combined With Cyclophosphamide Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Node-Positive Breast Cancer.  
Journal of Clinical Oncology 2001;19:3103-3110
26. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Conference Statement: Adjuvant Therapy for Breast Cancer, November 1-3, 2000  
Journal of the National Cancer Institute 2001;93:979-998
27. Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Adjuvant systemic therapy for women with node-positive breast cancer  
Canadian Medical Assoc Journal 1998 ;158:52-54
28. Cole BF, Gelber RD, Gelber S et al. Polychemotherapy for early breast cancer : an overview of the randomised clinical trials with quality-adjusted survival  
Lancet 2001;358:277-286

29. Abrams J S. Adjuvant therapy for Breast Cancer-Results from the USA Consensus Conference. *Breast Cancer* 2001;8:298-304
30. Chew HK. Medical Management of Breast Cancer: Today and Tomorrow *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 2002;17:137-149
31. Bergh J, Jönsson PE, Glimelius B et al. A Systematic Overview of Chemotherapy Effects in Breast Cancer. *Acta Oncologica* 2001;40:253-281
32. Hortobagyi GN. Progress in Systemic Chemotherapy of Primary Breast Cancer: an Overview. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 2001;30:72-79
33. Glimelius B, Bergh J, Brandt L et al. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) Systematic Overview of Chemotherapy Effects in Some Major Tumour Types - Summary and Conclusions. *Acta Oncologica* 2001;40:135-154
34. Clifford A.H. Current Status and Future Directions in Breast Cancer Therapy *Clinical Breast Cancer* 2003;4:70-75
35. Broet P, Scholl S, Rochefordiere A et al. Short and long-term effects on survival in breast cancer patients treated by primary chemotherapy: an updated analysis of a randomized trial *Breast Cancer Research and Treatment* 1999;58:151-156
36. Del Mastro L, Costantini M, Morasso G et al. Impact of two different dose-intensity chemotherapy regimens on psychological distress in early breast cancer patients. *European Journal of Cancer* 2002;38:359-366
37. Van Enckevort P J, Ten Vergert E M, Schhhrantee S et al. Economic evaluations of systemic adjuvant breast cancer treatments: methodological issues and a critical review *Oncology/Hematology* 1999;32:113-124
38. Duric V, Stockler M, Patients preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer: a review of what makes it worthwhile? *Lancet Oncology* 2001;2:691-697

39. Orr R K, Col N F, Kuntz K M .A cost-effectiveness analysis of axillary node dissection in postmenopausal women with estrogen receptor-positive breast cancer and clinically negative axillary nodes. *Surgery* 1999;126:568-576
40. Jansen S J, Kievit J, Nooij MA et al. Patients`preferences for adjuvant chemotherapy in early -stage breast cancer: is treatment worthwhile?  
*British Journal of Cancer* 2001;84:1577-1585

**Tabell 1.**

Standardregime ved adjuvant cytostatika-behandling ved brystkreft ,UNN, 1.8.2004

Stoff	Dose mg /m2	Utblandet i	Frekvens	Antall kurer
5Fluorouracil	600	100 ml NaCl	hver 3.uke	6
Epirubicin	60	100 ml Glucose	hver 3.uke	6
Cyclofosamid	600	100 ml NaCl	hver 3.uke	6

**Tabell 2**

Retningslinjer for adjuvant behandling ved operabel brystkreft-sykdom

(kopierte fra NBCG(4))

<i>pN</i>	<i>pT</i>	<i>Grad</i>	<i>ER/PgR- status</i>	<i>Alder (år)</i>	<i>Systemisk behandling</i>
			ER og PgR negativ (< 10 %)	< 70	FEC
<i>pN+</i>	<i>pT1-2</i>	<b>G1-3</b>	ER og/eller PgR positiv (≥ 10 %)	< 55	FEC→TAM
			ER og/eller PgR sterkt positiv (≥ 50 %)	≥ 55	TAM
			ER og PgR svakt positiv (10-50 %)	55-70	FEC→TAM
<i>pN0</i>	<i>pT1c-T2</i>	<b>G2-3</b>	ER og PgR negativ (< 10 %)	< 70	FEC
			ER og/eller PgR positiv (≥ 10 %)	< 55	FEC→TAM
			ER og/eller PgR sterkt positiv (≥ 50 %)	≥ 55	TAM
			ER og PgR svakt positiv (10-50 %)	55-70	FEC→TAM
<i>pN0</i>	<i>pT1a-b</i>	<b>G2-3</b>	ER og PgR negativ (< 10 %)	< 35	FEC
			ER og/eller PgR positiv (≥ 10 %)	< 35	FEC→TAM
			Uavhengig av ER og PgR status	≥ 35	Ingen
<i>pN0</i>	<i>pT1-T2</i>	<b>G1</b>	Uavhengig av ER og PgR status	Alle aldre	Ingen

**Tabell nr 3.**

Priser per 1.8.2004 på cytostatika ,etter LIS-avtale og Felleskatalogen (12)

medikament	mengde	pris i kr utfra	
		Felleskatalogen	LIS avtale
Fluorouracil	10 x 5 ml	218,40	218,40
Flurablastin®	5 x 10 ml		153,70
	10 x 10 ml	391,70	391,70
	10 x 20 ml	755,60	755,60
	50 ml		147,40
Epirubicin	10 mg (2mg/ml)	225,10	194,50
Farmorubicin®	50 mg	939,80	799,80
	5 ml	204,90	177,40
	10 ml	380,79	
	25 ml	900,60	
Cyclofosfamid	200 mg pulver til	52,10	50,90
Sendoxan®	væske		
	500 mg	84,40	81,80
	1000mg	132,00	127,20

**Tabell 4.**

Effekt av FEC og CMF målt i 5- og 10 års total overlevelse

Referanse nr	Artikkel type	TNM- klasse	Antall	Gjennitt alder	Effekt av FEC		Effekt av CMF	
					5-år	10-år	5-år	10-år
(20) 2003	Randomisert	T0-4 N + M0	621	42,6	65 %	53,4%		
(21) 2001	Randomisert	T1-2 N0 M0	248	52	81 %			
(22) 2001	Randomisert	T1-4 N + M0	565	50,6	66% <sup>1</sup>			
(23) 1998	Randomisert	T1-3 N + M0	360	pre meno pausal	77% 63% <sup>2</sup>		70% 53% <sup>2</sup>	
(24) 2001	Oversiktsartikkel	T1-2 N+ /- M0	710	pre meno pausal	77 %		70 %	
(19) 2002	Meta analyse	Tx N+/N- M0	18.000	<50  50-69	72 %		69%	
(26) 2001	Konferanse resultater, USA	Tx N+/N- M0			antracykliner gir 3,5 % økt overlevelse			
(35) 1999	Randomisert	T2 ( 3-7 cm) N- M0	390	45	84,9%	68,3%		
(25 ) 2001	Fase 3 studie høy/lav doseFEC versus CMF	T1 ,<T1 N1-3 eller >4 M0	777	<50 >50	68% 61%		63%	
(30) 2002	Oversiktsartikkel Behandlings- anbefalinger	Tx N+ M0		<50 >50		antracykliner gir signifikant økt overlev vs CMF		
(32) 2001	Oversiktsartikkel Litteraturstudie	Tx N+ / N- M0			71,46% 84,78%			
(33) 2001	Metaanalyse av 1496 cancer- studier	Tx N+ M0						50%
(34) 2003	Litteraturstudie	Tx N+ M0	2005		85- 81% <sup>3</sup>			

<sup>1</sup> FEC 100 kur. FEC100, betyr 100 mg/m<sup>2</sup> epirubicin<sup>2</sup> DFS sykdomsfri overlevelse<sup>3</sup> gjelder 3-års DFS ved ulik doseintensitet

**Tabell 5**

Totalt kostnader oppgitt i norske kroner ved 6 FEC –kurer beregnet utfra

Felleskatalogens(12) og LIS-avtale ved 100%, 90% og 80 % doseintensitet

medikament/ utstyr	Lis-avtale			Felleskatalogen		
	100 % dose intensitet	90 %	80 %	100%	90%	80 %
5Fluorouracil	553,32	498,00	442,66	601,08	540,97	480,86
Epirubicin	10764,60	9688,14	8611,68	12 628,20	11365,38	9862,56
Cyclo phosphamide	1068,60	961,74	854,88	1104,60	994,14	883,68
Ondansetron iv 2mg/ml	(120,60x6)	723,60		(169,40 x6)	1016,40	
Dexametason	(36,40x6)	218,40		(74,00 x 6)	444,00	
NaCl 200 ml infusjons- væske	(20,24x6)	121,44		(22,44x6)	158,64	
Glucose 100ml infusjonsvæske	(12,50x6)	75,00		(19,31x6)	115,86	
Infusjonsutstyr	(48,00x6)	288,00		(48,00x6)	288,00	
Apotektakst			(594x6) 3564			
Poliklinisk takst			(245x6) 1470			
Transport kostnader			(627 x 6 ) 3762			
Indirekte kostnader			8708			
Total kostnad	31317	30078	28839	33861	32427	30754



**Tabell 6**

Kostnader ved FEC versus CMF adjuvant terapi.

	Livskvalitet	Indirekte kostnader	Transport kostnader	Apotek Poliklinikk	Medikamenter utstyr	Totale kostnader
FEC	Ingen målbar forskjell	8.708	3.762	5.034	12.574	30.078
CMF	Ingen målbar forskjell	8.708	3.762	5.034	3.849	21.353

