

Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering MEDICINSK TEKNOLOGIVURDERING AF KRÆFTLÆGEMIDLER

SORAFENIB (NEXAVAR) TIL BEHANDLING AF NYRECELLEKRÆFT

MEDICINSK TEKNOLOGIVURDERING AF KRÆFTLÆGEMIDLER
 2. ÅRG. – NR. 3 – SEPTEMBER 2006

Sammenfatning

- nyrecellekræft er en relativt hyppig sygdom
- sorafenib gives, hvor anden behandling ikke tåles eller ingen effekt har haft
- tabletbehandling
- bivirkningerne i form af blodtryksforhøjelse, diarré og hudsymptomer, men synes tolerable for alvorligt syge
- årligt vil ca. 80 patienter leve op til indikationen
- et fase III studie med 903 patienter ligger bag markedsføringstilladelsen
- meroverlevelse på ca. fire måneder
- pga af cross-over kan effekten på overlevelsen imidlertid ikke defineres klart
- behandlingen kan forstås af de fem uro-onkologiske centre, men påvirker ventelisten til skanninger
- samlede årlige udgifter pr. patient er ca. 143.899 kr.
- med 80 patienter anslås samlede årlige udgifter til 11,5 mio. kr.
- omkostninger pr. vundet leveår estimeres fra 312.895 kr. til 1.010.613 kr. afhængig af estimat for effekt på overlevelsestiden (se bilag)

Sygdommen

Nyrekræft er blandt de 10 hyppigste kræftformer for mænd og de 15 hyppigste for kvinder. Der diagnosticeres

6-700 nye tilfælde af nyrekræft (nyrecellekræft) i Danmark om året, svarende til 2-3 % af alle kræfttilfælde. Sygdommen er sjælden før 40-års-alderen. De fleste patienter er i 70'erne, når diagnosen stilles [1]. Den vigtigste prognostiske markør er tumorstadium. Den totale 5-års overlevelse ved nyrekræft er omkring 50 % [2]. For patienter med inoperabel eller metastaserende nyrekræft er den forventede overlevelse betydelig kortere, median overlevelse er mellem 8 og 12 måneder, og 5-year overlevelsen er mellem 2 og 3 % [3,4].

Lægemidlet

Sorafenib er det aktive stof i handelsvaren Nexavar, der er et lægemiddel i tabletform til behandling af fremskreden nyrecellekræft. Sorafenib hæmmer de enzymer der transmitterer vækstsignaler til kræfttumoren, for derigennem at hæmme tumorens vækst og nydannelsen af kar, forudsætninger for at kræften kan udvikle sig. Sorafenib hæmmer dermed effekten af flere af de receptorer der er fundet opreguleret hos patienter med clearcellet renalcellecarcinom. Denne undergruppe udgør ca. 75% af patienterne. Sorafenib er indikeret som 2. linie behandling i denne undergruppe, hvor cytokinbehandling (IL-2 og/eller alfa-interferon) ikke længere har effekt eller i tilfælde, hvor patienten vurderes uegnet til cytokinbehandling. Disse patienter tilbydes på nuværende tidspunkt palliativ behandling.

© Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

MTV af kræftlægemidler har til formål at give Kræftstyrelsen og andre beslutningstagere et bredt og systematisk bidrag - baseret på den bedste, tilgængelige dokumentation - til beslutningstagning om lægemidlets anvendelse i standardbehandling i Danmark.

Medicinsk teknologivurdering af kræftlægemidler er en vurdering af lægemidlets effektivitet og sikkerhed samt patientrelaterede, sundhedsøkonomiske og organisatoriske konsekvenser af en eventuel anvendelse af lægemidlet.

Det er en forudsætning for en MTV, at der foreligger en godkendelse af lægemidlets anvendelse til den pågældende behand-

ling (indikation) fra Lægemiddelstyrelsen i form af en markedsføringstilladelse.

Kategori: Rådgivning

ISSN 1901-1776 (online)
 ISBN 87-7676-349-8 (online)

Lægemiddelstyrelsen
 Axel Heidesgade 1
 2300 København S

Sundhedsstyrelsen
 Islands Brygge 67
 2300 København S
 Telefon 72 22 74 00
 Telefax 72 22 74 13

Et andet lægemiddel er godkendt til 2. linje behandling af nyrecellekræft, men der afventes resultater fra fase III studier. Samme lægemiddel er der nu søgt om markedsføringsstilladelse til anvendelse som 1.linje behandling til samme patientgruppe.

Patientgrundlaget

Da indikation for sorafenib generelt kræver forudgående cytokinbehandling (IL-2 og/eller alfa-interferon), tages der udgangspunkt i antallet af patienter med nyrekræft, der i 2005 var i cytokinbehandling. Sammenlagt vurderer de tre steder i Danmark, der i dag foretager cytokinbehandling af nyrekræftpatienter, at der i 2005 var ca. 100 patienter i cytokinbehandling. Det anslås endvidere, at for 40 og 50 % af patienterne vil sygdommen progrediere under cytokinbehandlingen, heraf vil nogle være i for ringe almentilstand til 2. liniebehandling. For de resterende godt 50 % vil sygdommen på et tidspunkt sekundært progrediere, og det vurderes, at hovedparten af disse vil være i tilstrækkelig god almentilstand til 2. liniebehandling. Således fremkommer en samlet vurdering af, at der i Danmark årligt vil være ca. 80 patienter, der opfylder indikationskriterierne for behandling med sorafenib (kilde: overlæge Poul F. Geertsen, Ph.d., Herlev Sygehus).

Bivirkninger

Oftest forekommende bivirkninger, rapporteret hos mindst 5% af patienterne i studiet (studie 11213), var diarré 38%, derefter forskellige sygdomme i hud og udslæt 28%, pletvis skaldethed 25% samt andre hudlidelser. Andre registrerede bivirkninger var bl.a. almindelig træthed 15%, forøjet blodtryk 12%, kvalme 16% og opkastning 10%, anoreksi 9%, hovedpine 6% samt forstoppelse 6%. En del af de

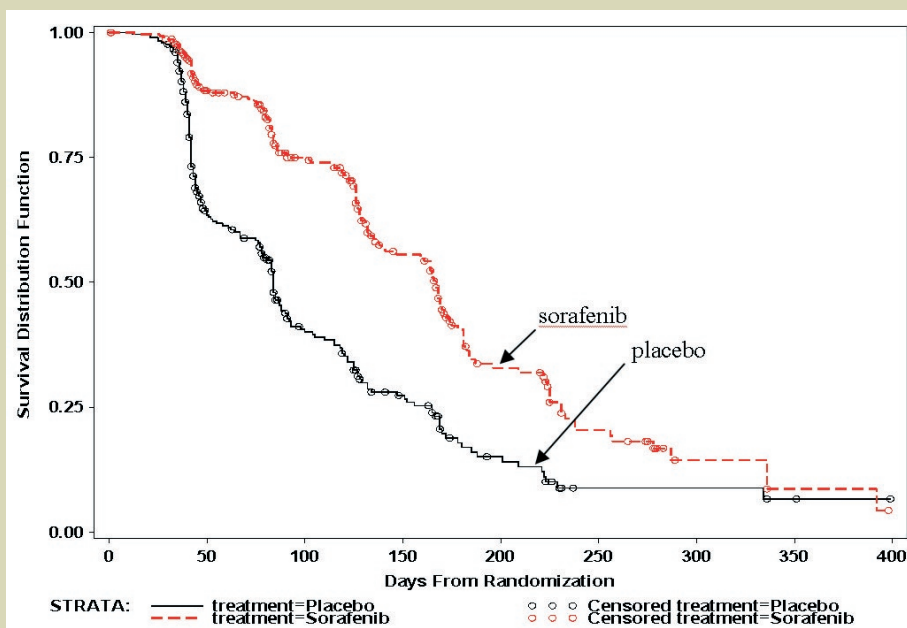
nævnte bivirkninger kan behandles med håndkøbsmedicin eller ophører efter afbrydelse af behandlingen. Bivirkninger af grad 3 og 4 relateredes hovedsageligt til påvirkning af mængden af blodceller (leukopeni, neutropeni, anæmi og trombocytopeni) hos 1 – 13% af patienterne [5].

Evidensen for lægemidlet

Sikkerheden og effekten af sorafenib ved behandling af fremskreden nyrecellekræft blev undersøgt i et fase III studie (studie 11213), der udførtes som et multicenter, randomiseret, dobbeltblind, placebo-kontrolleret studie med 903 patienter [6].

Studiet inkluderede patienter med en forventet overlevelse på mere end 12 uger, inoperabel og/eller metastaserende nyrecellekræft (clearcellet nyrecellekræft), som i den fremskredne fase af kræften ikke har haft mere end én behandling rettet mod kræften (ikke palliativ behandling) og som fortsat har sygdomsprogression. De primære effektmål var samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse (PFS) [6].

Som det ses af nedenstående figur 1, udskyder behandlingen med sorafenib sygdomsprogressionen. Denne udskydelse er signifikant på median 83 dage. Studiet angiver ikke den gennemsnitlige udskydelse af sygdomsprogressionen, da ikke alle patienter blev fulgt til deres sygdom er progredierede. Dette til trods har vi valgt at foretage et skøn, baseret på figur 1 [6]. Under antagelse af en lineær sygdomsprogression i 50-dages intervaller, og at der ikke er forskel i sygdomsprogressionen for de få patienter, der ikke var progredieret efter 400 dage, er forventede gennemsnitlige udskydelse af sygdomsprogressionen 61 dage.



Figur 1. Progressionsfri overlevelse i fase III renalcellecarcinoma [6].

Selv om det primære effektmål i studie 11213 var en sammenligning af overlevelsen mellem de to grupper, blev placebogruppen efter ca. fire måneder overført til behandling med sorafenib, til trods for at effekten på median levetid endnu ikke var statistisk signifikant. Derved blev mulighederne for en egentlig analyse af effekten på levetid betydelig vanskeliggjort (for uddybning se bilag). Den mediane overlevelse var 19,3 måneder i Sorafenib-gruppen mod 15,9 måneder i placebo-gruppen [6]. Dette svarer til en median meroverlevelse på ca. 102 dage, som kan sammenholdes med den mediane udskydelse af sygdomsprogressionen på 83 dage, dvs. 19 dages længere medianoverlevelse end den mediane udskydelse af sygdomsprogressionen.

Organisation

På baggrund af det relativt lille patientgrundlag, anbefales det, at behandlingen samles på de fem uro-onkologiske centre, da det ellers vil være vanskeligt at opnå et tilstrækkeligt patientgrundlag for at opnå og vedligeholde den erfaring, der er nødvendig for at tilbyde et optimalt behandlingsforløb. Dette sikrer også den størst mulige kontinuitet i patientforløbet, da den cytokinbehandling som ligger forud behandlingen med Sorafenib, ligeledes er centraliseret omkring de uro-onkologiske centre. Hvert center vil årligt få ca. 15-17 patienter, der med en overlevelsesgevinst på ca. 4 mdr. skal have en til to ekstra skanninger. Der er i forvejen ventetid på at få lavet skanninger, og dette vil øge belastningen yderligere.

Økonomi - for uddybninger, se venligst bilag

Omkostningsanalysen opdeles i hhv. omkostninger til sorafenib, de direkte afledte omkostninger til konsultationer mv. samt eventuelle besparelser på andre områder. Da kun meget få patienter med fremskreden nyrekræft er erhvervsaktive, udelades indirekte omkostninger fra omkostningsanalysen. Omkostningerne er opgjort ud fra et marginalt økonomisk princip, hvor alene forskelle i omkostninger, der kan relateres til behandlingen med sorafenib er medtaget.

Medicinomkostninger

Behandlingen med 112 tabletter af lægemidlet sorafenib (4*200 mg) svarende til 28 dages behandling er prissat til 26.959 kr. (AIP) [7]. Erfaringerne fra det kliniske studie viser, at patienterne i gennemsnit blev behandlet i 19,4 uger, svarende til ca. 4½ måned. Erfaringerne fra Århus Universitetshospital er, at 25% af patienterne bliver dosisreduceret på grund af lav tolerance overfor medicinen (Kilde: ledende overlæge Erik Højkjær Larsen). Ved dosisreduktion gives 2*200 mg, og hvis det antages at dosis i gennemsnit reduceres efter en måneds behandling, kan de gennemsnitlige omkostninger til medicin pr. patient pr. forløb opgøres

til 130.950 kr. eller 10,5 mio. kr. ved 80 patienter årligt.

Behandlingsafledte omkostninger

Udover ambulante besøg vil behandlingen omfatte en CT-skanning hver 3. måned samt en række almindelige laboratorieprøver. Et besøg i ambulatoriet inklusiv en række almindelige blodprøver takseres til 1401 kr. og prisen for en CT-scanning af abdomen takseres til 1571 kr., i alt 2.972 kr. [8]. En gennemsnitspatient vil gennemgå ca. 2 skanninger og ca. 5 ambulante besøg, hvorved de gennemsnitlige omkostninger relateret til kontrol af behandlingen beløber sig til 12.949 kr. pr. patient eller ca. 1 mio. kr. om året ved behandling af 80 patienter.

Behandlingen med sorafenib er forbundet med bivirkninger som fx udslæt og diarré. Bivirkningerne behandles overvejende med håndkøbsmedicin, og de økonomiske omkostninger vurderes som minimale, hvorfor disse ikke indgår i beregningerne.

En del patienter bliver indlagt i behandlingsperioden, men indlæggelserne kan skyldes enten den underliggende sygdom eller være relateret til behandlingen med sorafenib, så disse omkostninger er ikke kvantificeret. Der vil dog altid være flere omkostninger forbundet med behandling af den underliggende sygdom jo længere man lever, hvorfor beslutningen om at udelade disse omkostninger fra analysen favoriserer sorafenib som alternativ.

Besparelser

Patienter, der behandles med og responderer på sorafenib, vil i denne periode have et nedsat behov for anden palliativ behandling. Men i afsnittet om effekt antages det, at behandlingen udskyder både sygdomsprogressionen og død med 2-3 måneder. Som følge deraf, antages det, at der ikke er tale om en besparelse af udgifter til palliativ behandling, men blot at en anden palliativ indsats tilsvarende udskydes med nogle måneder.

Cost-effectiveness

I beregningerne i tabel 1 tages der udgangspunkt i en gennemsnitlig meroverlevelse hos målgruppen på hhv. 61 dage, 102 dage og 138 dage, som på baggrund af de sparsomme data om overlevelse, vurderes som det mest realistiske interval, den forlængede overlevelse er forbundet med behandling med sorafenib.

Se tabel 1, side 4.

Effekt pr. patient i gennemsnit	Samlet effekt ved behl. af 80 ptt.	Gn.snitl. omkostninger pr. patient	Samlede omkostninger ved behandling af 80 ptt.	Omkostninger pr. vundet leveår
61 dage	13,6 år	143.899 kr.	11,5 mio. kr.	861.035 kr.
102 dage	22,4 år	143.899 kr.	11,5 mio. kr.	514.973 kr.
138 dage	30,2 år	143.899 kr.	11,5 mio. kr.	380.602 kr.

Tabel 1. Beregninger af omkostningseffektratioen under forskellige antagelser om effekt.

Som det ses er omkostningseffektratioen følsom overfor ændringer i antagelsen om meroverlevelse. Hvis der for behandlingsgruppen tages udgangspunkt i 61 dages meroverlevelse, ligger omkostningseffektratioen på ca. 861.000 kr. Omkostningen per vundet leveår reduceres til ca. 500.000 kr., hvis levetiden antages forlænget med 102 dage, og sænkes yderligere til ca. 380.000 kr. i scenariet med en antaget meroverlevelse på 138 dage. For yderligere følsomhedsanalyser se det sundhedsøkonomiske notat.

Den eneste følsomme parameter, der for alvor kan nedbringe omkostningseffektratioen, er meroverlevelse. Hvis det skulle vise sig, at patienternes overlevelse i væsentlig grad afviger fra det, der er antaget i beregningerne, kan behandlingen være omkostningseffektiv. I denne sammenhæng er det dog relevant at påpege, at det underliggende studie ikke har formået at påvise en signifikant overlevelseseffekt, og at patienterne i studiet er væsentligt yngre end den gennemsnitlige patient, der kan forventes behandlet i Danmark.

Patientperspektiver

Patienten har ved denne behandling fordel af at kunne blive behandlet hjemme, da det er tabletbehandling. Overvågning pga. alvorlige bivirkninger er ikke aktuel. Ved effekt af behandlingen antages der at være færre symptomer fra sygdommen og en forbedret livskvalitet. Dette er dog ikke dokumenteret. Behandlingen eksisterede ikke tidligere, dvs. at den giver håb og levetid til patienterne. Ved alvorlig sygdom er der en meget høj tolerance for bivirkninger. Hyppigheden og graden af bivirkninger ved sorafenib må anses for at være tolerable set i forhold til den livstruende sygdom.

Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Informatik og sundhedsdata. Available at: http://www.sst.dk/Informatik_og_sundhedsdata/Download_sundhedsstatistik.aspx?lang=da. Accessed 02.16, 2006.
2. Larsen EH, Frimodt-Møller PC, Horn T, Dorph S, von der Maase, H. Nyrecancer - klaringsrapport. 2002; Available at: http://www.ugeskriftet.dk/pls/portal/docs/PAGE/LAEGERDK/UGESKRIFT_FOR_LAEGER/KLINISKE_VAERKTOEJER/KLARINGSRAPPORTER/NYRECANCER.PDF. Accessed 08/14, 2006.
3. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J.Clin. Oncol. 1999 Aug;17(8):2530-2540.
4. Glaspy JA. Therapeutic options in the management of renal cell carcinoma. Semin.Oncol. 2002 Jun;29(3 Suppl 7):41-46.
5. European Medicines Agency. Nexavar - European Public Assessment Report (EPAR). 2006; Available at: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/nexavar/nexavar.htm>. Accessed 08/14, 2006.
6. European Medicines Agency. Nexavar - Scientific Discussion. 2006; Available at: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/nexavar/nexavar.htm>. Accessed 08/14, 2006.
7. Lægemiddelstyrelsen. 2006; Available at: <http://www.medicinpriser.dk/>. Accessed 08/16, 2006.
8. Sundhedsstyrelsen. DAGS takster. 2006.; Available at: http://www.sst.dk/Planlaegning_og Behandling/DRG. Accessed 02/13, 2006.

Sundhedsøkonomisk notat om Sorafenib (Nexavar)

Dette sundhedsøkonomiske notat er initieret af CEMTV, og udarbejdet af sundhedsøkonom Jakob Kjellberg, DSI Institut for Sundhedsvæsen, i samarbejde med overlæge, Ph.d. Poul F. Geertsen, Onkologisk Afdeling, Amtssygehuset Herlev, og ledende overlæge Erik Højkjær Larsen, Urologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, begge repræsenterende Nyrecancergruppen under Dansk Urologisk Selskab samt personale i CEMTV.

1. Lægemidlet Sorafenib til behandling af fremskreden nyrekræft

Sorafenib er det aktive stof i handelsvaren Nexavar, der er et lægemiddel i tabletform til behandling af fremskreden nyrecellekræft. Sorafenib hæmmer de enzymer der transmitterer vækstsignaler til kræfttumoren, for derigennem at hæmme tumorens vækst og nydannelsen af kar, forudsætninger for at kræften kan udvikle sig. Sorafenib hæmmer dermed effekten af flere af de receptorer der er fundet opreguleret hos patienter med clearcellet renalcellecarcinom. Denne undergruppe udgør ca. 75% af patienterne. Sorafenib er indikeret som 2. linie behandling i denne undergruppe, hvor cytokinbehandling (IL-2 og/eller alfa-interferon) ikke længere har effekt eller i tilfælde hvor patienten vurderes uegnet til cytokinbehandling. Tidligere er patienter, der omfattet af indikationen, blevet tilbudt palliativ behandling. Der findes ikke andre behandlinger, der er godkendt til behandling af denne patientgruppe, men der pågår fase III forsøg med lægemidler af tilsvarende type.

2. Den årlige danske patientpopulation

Nyrekræft er blandt de 10 hyppigste kræftformer for mænd og de 15 hyppigste for kvinder. Der diagnosticeres 6-700 nye tilfælde af nyrekræft (nyrecellekræft) i Danmark om året, svarende til 2-3 % af alle kræfttilfælde. Sygdommen er sjælden før 40-års-alderen. De fleste er i 70'erne, når diagnosen stilles. Den vigtigste prognostiske markør er tumorstadium. Den totale 5-års overlevelse ved nyrekræft er omkring 50 % (1), men for patienter med inoperabel eller metastaserende nyrekræft, som er den indikation Sorafenib er godkendt til, er den forventede overlevelse betydelig kortere, median overlevelse er mellem 8 og 12 måneder og 5-year overlevelsen er mellem 2 og 3 % (2; 2; 3)

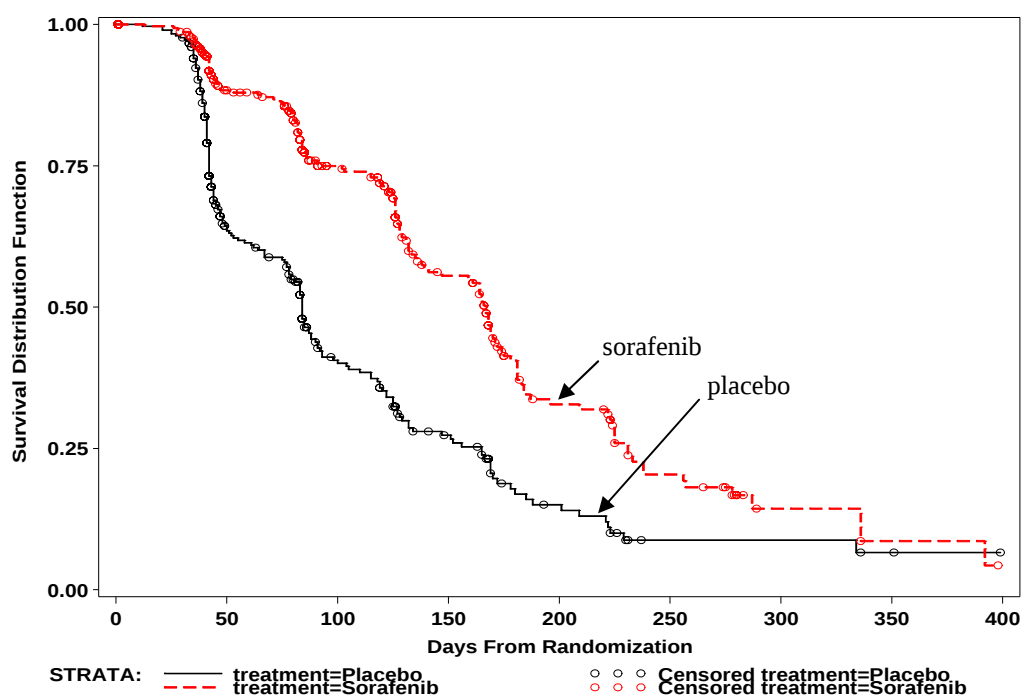
En vurdering af de økonomiske omkostninger ved at føje Sorafenib til gruppen af standardbehandlinger ved behandling af patienter med fremskreden nyrecancer er meget afhængig af hvor mange patienter, der opfylder kriterierne for behandling. Da indikation for Sorafenib generelt kræver forudgående cytokinbehandling (IL-2 og/eller alfa-interferon), tages der udgangspunkt i antallet af patienter med nyrekræft, der i 2005 var i cytokinbehandling. Sammenlagt vurderer Herlev sygehus, Rigshospitalet og Århus Universitetshospital, som er de tre steder i Danmark der i dag foretager cytokinbehandling af nyrekræftpatienter, at der i 2005 var ca. 100 patienter i cytokinbehandling. Det anslås endvidere, at mellem 40 og 50 % vil progrediere under cytokinbehandlingen, heraf vil nogle være i for ringe almentil-

stand til 2. liniebehandling. Af de resterende godt 50 % vil flertallet på et tidspunkt sekundært progredierte, og det vurderes, at hovedparten af disse vil være i tilstrækkelig god almentilstand til 2. liniebehandling. Således fremkommer en samlet vurdering af, at der årligt i Danmark vil være ca. 80 patienter, der opfylder indikationskriterierne for behandling med Sorafenib (kilde: overlæge Poul F. Geertsen, Ph.d., Herlev Sygehus).

3. Effekt af behandlingen

Effekten af behandlingen er belyst gennem ét kontrolleret, randomiseret og blindet multicenterstudie (studie 11213). Inklusionskriteriet var patienter med en forventet overlevelse på mere end 12 uger, med inoperabel og/eller metastaserende renalcellecancer (med udtagelse af en række sjældne typer), som i den fremskredne fase af canceren ikke har haft mere end én behandling rettet mod canceren (ikke palliativ behandling), som har været forbundet med en sygdomsprogression.

I studiet måles effekten primært i form af overlevelse og sekundært som overlevelse uden sygdomsprogression. Som det fremgår af nedenstående figur 1, udskyder behandlingen med Sorafenib sygdomsprogressionen. Denne udskydelse er signifikant og opgøres til median 83 dage. Studiet angiver ikke den gennemsnitlige udskydelse af sygdomsprogressionen, hvilket ikke altid er muligt, da det kræver, at alle patienter følges, til de er progredieret. Dette til trods har vi valgt at foretage et skøn, baseret på figur 1 (4). Idet der antages en lineær sygdomsprogression i 50-dages intervaller, og at det ligeledes antages, at de få patienter der endnu ikke var progredieret efter 400 dage har lige lang restlevetid i de to grupper, kan den forventede gennemsnitlige udskydelse af sygdomsprogressionen opgøres til 61 dage. Det vurderes, at den danske patientpopulation rimeligvis er sammenlignelig med patientpopulationen fra det kliniske studie, hvorfor resultaterne tilsvarende vurderes retvisende for en dansk kontekst. (Kilde: Poul F. Geertsen, Ph.d. og ledende overlæge Erik Højkjær Larsen)



Figur 1 – Progressionsfri overlevelse, i fase III renalcellecancer (studie 11213 (4))

4. Effekt i leveår

Selv om det primære outcomemål i studie 11213 var en sammenligning af overlevelsen mellem de to grupper, blev placebogruppen pr. 31. maj 2005 overført til behandling med Sorafenib, til trods for at effekten på median levetid endnu ikke var statistisk signifikant. Derved blev mulighederne for en egentlig analyse af effekten på levetid betydelig vanskeliggjort. Dog blev der i november 2005 forsøgt lavet en ny opgørelse af gennemsnitlevetiden. Igen var der ikke nogen signifikant forskel, og mulighederne for senere at påvise en signifikant forskel er formodentlig ringe, da sammenligningsgrundlaget til Sorafenib-gruppen for en væsentlig gruppe reelt er behandling med Sorafenib. Ved en opgørelse af den forventede overlevelse forbundet med behandlingen, vil antagelser om effekten ud over studieperioden således være af helt afgørende betydning for opgørelsen af resultatet målt i leveår. En mulighed er at lave en regressionsbaseret analyse på de få oplysninger, der er om overlevelse. Dette princip har det producerende firma forsøgt anvendt, og kommer på den måde frem til, at patienter i behandling med Sorafenib kan forvente at leve 2,52 år mod 1,25 år ved bedste alternativ behandling, altså, at behandlingen med Sorafenib forlænger livet med 1,27 leveår. Arbejdsgruppen bag dette notat vurderer, at en sådan regression ikke forekommer rimelig på baggrund af de præsenterede data om overlevelse. I de sundhedsøkonomiske analyser i dette notat antages derfor i baseline, at det mest retvisende estimat for en gennemsnitlig forlænget overlevelse i dette tilfælde er udskydelsen af sygdomsprogression, dvs. de estimerede 61 dage fra afsnit fire. Denne vurdering skal også ses i lyset af, at behandlingen afsluttes ved sygdomsprogression, hvorfor effekten tilsvarende antages at ophøre. Da overlevelsen er af afgørende betydning for beregning af omkostningseffektratio gennemføres følsomhedsanalyser for denne parameter. Disse baseres på de interimanalyser, der løbende er foretaget.

Ved de første interim analyse af overlevelse den 31. maj 2005, var 903 patienter (451 i Sorafenib-gruppen og 452 i placebo-gruppen) inkluderet i studiet. På dette tidspunkt var der samlet set rapporteret om 220 dødsfald (123 i placebo-gruppen og 97 i Sorafenib-gruppen). Den mediane overlevelse var 14,7 måneder i placebo-gruppen, mens den mediane overlevelse i Sorafenib-gruppen ikke var nået. Den 30. november 2005 havde ca. 200 patienter krydset fra placebo-gruppen til Sorafenib-gruppen. Den mediane overlevelse var 19,3 måneder i Sorafenib-gruppen mod 15,9 måneder i placebo-gruppen (4). Dette svarer til en median meroverlevelse på ca. 102 dage, som kan sammenholdes med den mediane udskydelse af sygdomsprogressionen på 83 dage, dvs. 19 dages længere medianoverlevelse end den mediane udskydelse af sygdomsprogressionen. Overlevelsen på 102 dage vil indgå i følsomhedsberegningerne for omkostningseffektratioen. Endvidere vil der blive gennemført en følsomhedsanalyse for en udskydelse af den gennemsnitlige dødelighed på 138 dage, som er den marginale mediane overlevelse ved sammenligning af overlevelsen i Sorafenib-gruppen i november 2005 med den mediane overlevelse i placebogruppen i maj 2005 (før patienter i placebo-gruppen begyndte at krydse over til Sorafenib-gruppen). Denne sammenligning vil dog klart favorisere Sorafenib-gruppen, da overlevelsen her er målt på et senere tidspunkt end i placebo-gruppen hvor data er mere "mature", hvilket øger den mediane overlevelse i Sorafenib gruppen, mens den mediane overlevelse i placebo-gruppen fastholdes.

Da antagelser om den forventede levetid er helt central for beregningen af omkostningseffektforholdet, er det naturligvis problematisk for de økonomiske beregninger er baseret på at undersøgelsen er afsluttet, før der er dokumentet effekt for den primære outcome variable. Modsat er det her ikke vurderet hensigtsmæssigt at forsøge at lave egentlige modelanalyser, da ingen model er bedre end de antagelser og data, de bygger på. Derfor har vi i baseline valgt at tage udgangspunkt i det bedste kliniske skøn, altså, at den forventede meroverlevelse bedst reflekteres ved den udskudte sygdomsprogression. Dette baseline-skøn kombineres med følsomhedsanalyser, der søger at tage højde for, at overlevelsen måske kan være lidt længere end det den udskudte sygdomsprogression umiddelbart viser.

5. Omkostninger til behandling med Sorafenib

Omkostningsanalysen opdeles i hhv. omkostninger til Sorafenib, de direkte afledte omkostninger til konsultationer mv. samt eventuelle besparelser på andre områder. En sundhedsøkonomisk omkostningsanalyse vil normalt også inkludere en analyse af de indirekte omkostninger, som beskriver produktionstab for samfundet, såfremt arbejdsudbuddet påvirkes af behandlingstilbuddet. Men da kun meget få patienter med fremskreden nyrekræft er erhvervsaktive, udelades de indirekte omkostninger fra omkostningsanalysen. Omkostningerne er opgjort ud fra et marginalt økonomisk princip, hvor alene forskelle i omkostninger, der kan relateres til behandlingen med Sorafenib er medtaget.

5.1 Omkostninger til medicinen Sorafenib

Behandlingen med 112 tabletter af lægemidlet Sorafenib (200 mg) svarende til 28 dages behandling er prissat til 26.958 kr. (AIP) (5). Erfaringerne fra det kliniske studie viser, at patienterne i gennemsnit blev behandlet i 19,4 uger, svarende til ca. 4½ måned. I praksis vil der dog blive udleveret lidt mere medicin, da medicinen typisk udleveres for en måned af gangen, hvorfor der i beregningerne tages udgangspunkt i et medicinforbrug på 5 måneder i gennemsnit. Medicinforbruget kan dog blive endnu større, da den sædvanlige praksis i Danmark er, at patienterne evalueres bl.a. med CT-scanning hver 3 måned. Derved bliver patienterne muligvis behandlet i relativ lang tid efter progressionen er indtruffet, hvorfor det bør overvejes om patienterne muligvis burde evalueres oftere (Kilde: Poul F. Geertsen, Ph.d. og ledende overlæge Erik Højtkjær Larsen). En egentlig vurdering af dette kræver en nærmere analyse, men medicinomkostninger til behandling i fx 1½ måned efter progression beløber sig til ca. 43.000 kr., eller ca. 15 gange mere end en klinisk undersøgelse inklusiv en CT scanning. For at belyse problemstillingen med behandlingslængden gennemføres følsomhedsanalyser der belyser de økonomiske konsekvenser af, at behandlingsperioden varierer mellem 4½ måned og 6½ måneds.

Erfaringerne fra Århus Universitetssygehus er, at 25 % af patienterne bliver dosis-reduceret på grund af lav tolerance overfor medicinen. (Kilde: ledende overlæge Erik Højtkjær Larsen Ved dosisreduktion gives 2*200 mg, og hvis det antages at dosis i gennemsnit reduceres efter en måneds behandling, kan de gennemsnitlige omkostninger til medicin pr. patient pr. forløb på 5 måneders behandling opgøres til 130.950 kr. eller 10,5 mio. kr. ved 80 patienter årligt.

5.2 Behandlingsafledte omkostninger

Fra en organisatorisk synsvinkel er Sorafenib et simpelt behandlingstilbud. Udover en række ambulante besøg vil behandlingen omfatte en CT-skanning hver 3. måned samt en række almindelige laboratorieprøver. Et besøg i ambulatoriet inklusiv en række almindelige blodprøver takseres i systemet til 1401 kr. (BG50A) og prisen for en CT-scanning af abdomen takseres til 1571 kr. + besøgstaksten på 1401 kr., i alt 2.972 kr. (PG14C) (6). En gennemsnitspatient vil gennemgå ca. 2 scanninger og ca. 5 ambulante besøg, hvorved de gennemsnitlige omkostninger relateret til kontrol af behandlingen beløber sig til 12.949 kr. pr. patient per forløb eller ca. 1 mio. om året ved behandling af 80 patienter.

Behandlingen med Sorafenib er forbundet med bivirkninger som fx udslæt og diarré. Bivirkningerne behandles overvejende med håndkøbsmedicin, og de økonomiske omkostninger vurderes som minimale, hvorfor der ikke er foretaget en egentlig opgørelse af omkostningerne ved bivirkningerne. Erfaringerne med behandlingen med Sorafenib fra Århus Universitetssygehus er dog, at en del patienter bliver indlagt i perioden med behandling med Sorafenib, men da det er vanskeligt at adskille de indlæggelser, der skyldes den underliggende sygdom og de, der er relateret til behandlingen med Sorafenib, søges disse omkostninger ikke kvantificeret. Dog vil der alt andet lige være flere omkostninger forbundet med behandling af den underliggende sygdom jo længere man lever, hvorfor beslutningen om at udelade disse omkostninger fra analysen favoriserer Sorafenib som alternativ.

5.3 Besparelser

Patienter, der behandles med og responderer på Sorafenib, vil i denne periode have et nedsat behov for anden palliativ behandling. Men i afsnittet om effekt antages det, at behandlingen med Sorafenib udskyder både sygdomsprogressionen og død med 2-3 måneder. Som følge deraf, antages det, at der ikke er tale om en besparelse af udgifter til palliativ behandling, men blot at en anden palliativ indsats tilsvarende udskydes med nogle måneder. I det omfang at patienterne vurderes at leve længere end sygdomsprogressionen udskydes, vil der endvidere være en meromkostning forbundet med palliativ behandling til patienter i behandling med Sorafenib, som ikke er indregnet i denne analyse. I det omfang det i følsomhedsanalyserne antages, at patienterne lever længere end udskydelsen af sygdomsprogressionen, vil antagelsen om lige behandlingsomkostninger favorisere Sorafenib-gruppen.

6. Omkostningseffektivitet

I beregningerne i tabel 1 tages der udgangspunkt i en gennemsnitlig meroverlevelse hos målgruppen på hhv. 61 dage, 102 dage og 138 dage, som på baggrund af de sparsomme data om overlevelsen vurderes som det mest realistiske interval, den forlængede overlevelse er forbundet med behandling med Sorafenib.

Tabel 1. Beregninger af omkostningseffektratioen under forskellige antagelser om effekt, og 5 måneders behandling med Sorafenib.

Effekt pr. patient i gennemsnit	Samlet effekt ved behandling af 80 patienter	Gennemsnitlige omkostninger pr. patient	Samlede omkostninger ved behandling af 80 patienter	Omkostninger pr. vundet leveår
61 dage	13,6 år	143.899 kr.	11,5 mio. kr.	861.035 kr.
102 dage	22,4 år	143.899 kr.	11,5 mio. kr.	514.973 kr.
138 dage	30,2 år	143.899 kr.	11,5 mio. kr.	380.602 kr.

Som det ses er omkostningseffektratioen følsom overfor ændringer i antagelsen om meroverlevelse. Hvis der for behandlingsgruppen tages udgangspunkt i 61 dages meroverlevelse, ligger omkostningseffektratioen på ca. 860.000 kr. Omkostningen per vundet leveår reduceres til ca. 515.000 kr., hvis levetiden antages forlænget med 102 dage, og falder yderligere til ca. 380.000 kr. i scenarioriet med en antaget meroverlevelse på 138 dage. I alle tilfælde er prisen pr. leveår dog betydeligt højere end de op til ca. 300.000 kr., som en del sundhedsøkonomer ofte bruger som grænse for, hvornår en behandling ikke længere er omkostningseffektiv.¹

For at belyse betydningen af usikkerhed ved behandlingslængden, gennemføres i tabel 2 og 3 følsomhedsanalyser, der belyser betydningen af at variere behandlingslængden mellem 4½ måned, som er den i studiet målte tid til progression, op til 6½ måned, som er de 4½ måneders behandling indtil progression, + ½ måneds ubrugt medicin, og medicinforbrug i 1½ mdr. efter progression er indtrådt, men som endnu ikke er identificeret pga. relativt lange kontrolintervaller. Disse yderpunkter i den mulige behandlingstid, holdes op imod yderpunkterne i den forventede overlevelse, for derved at belyse hhv. maksimum og minimum estimerterne for omkostningseffektratioen inden for de givne antagelser.

Tabel 2. Beregninger af omkostningseffektratioen under forskellige antagelser om behandlingslængde og 61 dages effekt

Gennemsnitligt Effekt pr. patient i gennemsnit	Samlet effekt ved behandling af 80 patienter	Gennemsnitlige omkostninger pr. patient	Samlede omkostninger ved behandling af 80 patienter	Omkostninger pr. vundet leveår
4½ måned	13,6 år	118.300 kr.	9,5 mio. kr.	707.861 kr.
6½ måned	13,6 år	168.897 kr.	13,5 mio. kr.	1.010.613 kr.

Tabel 3. Beregninger af omkostningseffektratioen under forskellige antagelser om behandlingslængde og 138 dages effekt

Gennemsnitligt Effekt pr. patient i gennemsnit	Samlet effekt ved behandling af 80 patienter	Gennemsnitlige omkostninger pr. patient	Samlede omkostninger ved behandling af 80 patienter	Omkostninger pr. vundet leveår
4½ måned	30,2 år	118.300 kr.	9,5 mio. kr.	312.895 kr.
6½ måned	30,2 år	168.897 kr.	13,5 mio. kr.	446.720 kr.

¹ Der findes ingen officiel grænse for, hvor meget et vundet leveår ”må” koste i det danske sundhedsvæsen, men sundhedsøkonomer refererer ofte til det engelske NICE, som i nogle sammenhænge har anvendt et beløb op til ca. 300.000 kr.

Som det kan ses af tabellerne, ligger yderpunkterne i beregningerne af omkostningseffektratioerne mellem ca. 313.000 kr. og ca. 1 million kroner. Således ligger estimaterne i intervallet fra lidt over hvad der betragtes normalt betragtes som omkostningseffektivt til meget over hvad der normalt betragtes som omkostnings-effektivt.

Der er i beregningerne foretaget en række antagelser og forsimplinger, men de økonomiske konklusioner om produktets omkostningseffektivitet vurderes som ganske robust. Den eneste følsomme parameter, der for alvor kan nedbringe omkostningseffektratioen, er meroverlevelse forbundet med behandlingen. Hvis det skulle vise sig, at patienterne skulle få en forlænget overlevelse som i væsentlig grad afviger fra det, der er antaget i beregningerne, kan behandlingen godt være omkostningseffektiv. I denne sammenhæng er det dog relevant at påpege, at der i beregningerne allerede har indregnet en ganske stor usikkerhed, og at det underliggende studie ikke har formået at påvise en signifikant overlevelseseffekt.

7. Organisation

Selv om behandlingen med Sorafenib i princippet er en simpel behandling, så anbefales det dog, at behandlingen er samles på de fem uro-onkologiske centre på baggrund af det relativt lille patientgrundlag, da det ellers vil være vanskeligt at opnå et tilstrækkeligt patientgrundlag for at opnå og vedligeholde den erfaring, som er nødvendig for at tilbyde et optimalt behandlingsforløb. Dette vil også sikre den størst mulige kontinuitet i patientforløbet, da den cytokinbehandling som ligger forud behandlingen med Sorafenib, ligeledes er centraliseret omkring de uro-onkologiske centre.

8. Referenceliste

1. Larsen EH, Horn T, Dorph S, von der Maase H. Nyrecancer, Klarringsrapport. Ugeskrift for Læger 2002; 164(46)
2. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J.Clin.Oncol. 1999; 17(8):2530-40.
3. Glaspy JA. Therapeutic options in the management of renal cell carcinoma. Semin.Oncol. 2002; 29(3 Suppl 7):41-6.
4. EMEA. CHMP Assesment report for Nexavar. 2006.
5. Tilgængelig via: URL: www.medicinpriser.dk.
6. Sundhedsstyrelsen. Ambulate DAGS-takster. 2006.