

Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering
MEDICINSK TEKNOLOGIVURDERING AF KRÆFTLÆGEMIDLERSUNITINIB (SUTENT) TIL BEHANDLING AF
NYRECELLEKRÆFTMEDICINSK TEKNOLOGIVURDERING AF KRÆFTLÆGEMIDLER
2. ÅRG. – NR. 4 – DECEMBER 2006**Sammenfatning**

- nyrecellekræft er en relativt hyppig sygdom
- sunitinib gives som 1. linje behandling til metastaseret nyrecellekræft
- lægemidlet gives som tablet
- der er bivirkninger bl.a. i form af træthed, forhøjet blodtryk og lavt niveau i hvide blodlegemer
- årligt vil ca. 150 patienter leve op til indikationen
- et fase III studie med 750 patienter ligger bag markedsføringstilladelsen
- udskyder tiden til sygdomsprogression med ca. seks måneder
- der er endnu ingen data for overlevelse
- for at sikre et optimalt behandlingsforløb bør behandlingen forestås af de fem uro-onkologiske centre
- ekstra skanninger vil påvirke ventelisten til skanninger
- samlede årlige merudgifter pr. patient er ca. 249.198 kr.
- med 150 patienter vil samlede årlige merudgifter blive ca. kr. 37,4 mio. kr.
- omkostninger pr. vundet leveår estimeres til 513.882 kr.

Sygdommen

Nyrecræft er blandt de 10 hyppigste kræftformer for mænd og de 15 hyppigste for kvinder. Der diagnosticeres 600 nye tilfælde af nyrecræft (nyrecellekræft) i Danmark om året, svarende til 2-3 % af alle kræfttilfælde. Sygdommen er sjælden før 40-årsalderen. De fleste patienter er i 70'erne, når diagnosen stilles [1]. Den vigtigste prognostiske markør er tumorstadium. Den totale 5-års overlevelse ved nyrecræft er omkring 50 % [2]. Årligt diagnosticeres ca. 300 patienter med inoperabel eller metastaserende nyrecellekræft. For disse patienter er den nuværende forventede mediane overlevelse mellem 8 og 12 måneder, og 5-års overlevelsen er mellem 2 og 3 % [3,4].

Lægemidlet

Sunitinib er det aktive stof i handelsvaren Sutent, der er et lægemiddel i tabletform til behandling af nyrecellekræft. Sunitinib 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. Sunitinib hæmmer dermed effekten af flere af de receptorer, der er fundet opreguleret hos patienter med clearcellet renalcellecarcinom. Sunitinib er indiceret som 1. linje behandling af avanceret og/eller metastaserende renalcellecarcinom (MRCC), og er et alternativ til cytokinbehandling (IL-2 og/eller alfa-interferon). Patienter, der ikke kan tåle cytokinbehandling får på nuværende tidspunkt tilbudt palliativ behandling.

© Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

MTV af kræftlægemidler har til formål at give Kræftstyregruppen 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 87-7676-436-2 (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

Patientgrundlaget

Årligt diagnosticeres ca. 300 patienter med inoperabel eller metastaserende kræftsygdom. I dag gives cytokinbehandling (IL-2 og/eller alfa-interferon) til ca. 100 af disse patienter. Disse kan behandles med sunitinib, men klinikerne vurderer, at lægemidlet primært vil blive tilbudt patienter med de dårligste prognostiske indikatorer. Cytokinbehandling vil fortsat være første valg til patienter med bedre prognostiske indikatorer. Det vurderes, at ca. 40 patienter vil få tilbudt sunitinib som 1. linje behandling. Ud af disse vil ca. halvdelen senere blive tilbudt cytokinbehandling som 2. linje behandling, mens den anden halvdel efterfølgende vil få tilbudt palliativ behandling [5].

For de øvrige 200 patienter, der i dag kun kan tilbydes palliativ behandling, vurderes det, at 50 patienter vil have en almentilstand, der gør at de ikke kan tilbydes sunitinib. Af de resterende 150 patienter har ca. 75% clearcellet renalcellecarcinom, hvortil sunitinib er indiceret som behandlingstilbud [5]. Således vil der i alt være ca. 150 patienter (40 + 110) som årligt potentielt kan tilbydes sunitinib.

Bivirkninger

De mest almindelige behandlingsrelaterede bivirkninger (oplevet hos mindst 20% af patienterne) af enhver grad omfatter: træthed, gastrointestinale forstyrrelser, som fx diarré, kvalme, mundslimhinde betændelse, smagsforstyrrelser, appetitløshed, fordøjelsesbesvær og opkastning samt misfarvning af huden. Træthed, hypertension samt neutropeni og leukopeni er de mest almindelige behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3 maksimal sværhedsgrad.

Thrombocytopeni samt forhøjet lipase er den hyppigste behandlingsrelaterede bivirkning af grad 3 og 4 maksimal sværhedsgrad hos patienter behandlet sunitinib [6].

Evidensen for lægemidlet

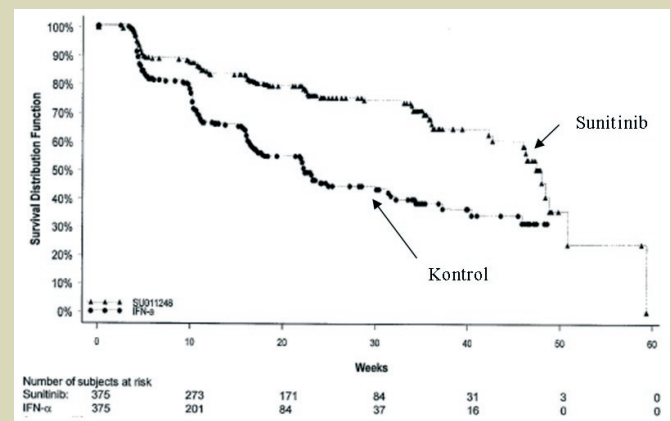
Der er gennemført et randomiseret, ublindet, multicenterstudie (A618034) med 750 ubehandlede patienter diagnosticeret med metastaserende clearcellet renalcellecarcinom [7]. I studiet modtog patienterne enten cytokinbehandling med alfa-interferon eller sunitinib. I Danmark består cytokinbehandlingen på nogle centre ofte af en kombination af IL-2 og alfa-interferon.

Sammenligningsgrundlaget er derfor ikke helt identisk med dansk behandlingspraksis, men ikke så forskellig at resultaterne ikke accepteres. Se figur 1.

I studiet måles effekten primært i overlevelse uden sygdomsprogression, og sekundært i responsraten og effekten på overlevelsen [7]. Som det ses af figur 1, udskyder behandlingen med sunitinib sygdomsprogressionen. Denne udskydelse er signifikant og opgøres til mediant 25,3 uger

(47,3 vs. 22,0), svarende til 177 dage. Forskellen mellem den gennemsnitlige behandlingstid og den mediane behandlingstid er dog kun hhv. 9,3 og 13,8 dage i hhv. kontrol og interventionsgruppen (det angives i studiet, at der behandles til progression), hvorfor det ikke vurderes kritisk, at der tages udgangspunkt i den mediane udskydelse af sygdomsprogressionen som estimat for den gennemsnitlige udskydelse af sygdomsprogressionen. Mere problematisk er det dog, at data fra studiet, på tidspunktet fra interimanalysen, er meget lidt "mature", hvilket gør, at data ud over ca. 30 uger må betragtes som særdeles usikre [7]. Til trods for dette vurderes det dog, at data for den mediane udskydelse af sygdomsprogressionen, i mangel af bedre, udgør det bedste estimat for effekten.

Figur 1. Kaplan-Meier kurver af tid til sygdomsprogression.



Organisation

Selv om behandlingen med sunitinib i princippet er en simpel behandling med få alvorlige bivirkninger, så anbefales det dog, at behandlingen samles på de uro-onkologiske centre. Dette vil sikre den størst mulige kontinuitet i patientforløbet, da den cytokinbehandling, som er alternativet til behandlingen med sunitinib, i forvejen er centreret. Desuden skal patienter i den gode prognostiske gruppe stadig primært vurderes mhp. cytokinbehandling, hvilket er medvirkende baggrund for at tyrosinkinasehæmmer behandlingen skal centraliseres til centre, hvor denne vurdering kan foretages.

Med et relativt lille patientgrundlag, vil det ellers være vanskeligt at opnå og vedligeholde tilstrækkelig erfaring med behandlingen, og det er en forudsætning for et optimalt behandlingsforløb.

Hvert center vil årligt få ca. 30 patienter, der med en overlevelseshæmmer på ca. 6 mdr. skal have en – 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 sunitinib, de direkte afledte omkostninger til konsultationer mv. samt eventuelle besparelser på andre områder. De indirekte omkostninger fra omkostningsanalysen udelades, da kun meget få patienter med nyrecellekræft, der behandles med cytokin eller palliativt, er erhvervsaktive.

Medicinomkostninger

Patienten behandles med sunitinib i 4 uger med 50 mg om dagen efterfulgt af 2 ugers pause. Denne behandlingscyklus gentages indtil sygdomsprogression. Pfizer har prissat 30 tabletter indeholdende 50 mg sunitinib til 40.552,58 kr. (AIP). Dette giver en behandlingspris på ca. 1352 kr. pr. dag under medicinindtag, eller gennemsnitlig 901 kr. pr. behandlingscyklus. Studiet viste, at patienterne i gennemsnit fik sunitinib 115,7 dage (og var i behandling i 182,8 dage). Der tages udgangspunkt i tiden til progression hvor behandlingen ophører. Således kan det forventede estimerede gennemsnitlige medicinforbrug opgøres til 217 tabletter, svarende til gennemsnitsomkostning på 292.740 kr., eller ca. 43,9 mio. kr. på årsbasis.

Behandlingsafledte omkostninger

Behandlingen kræver en række ambulante besøg, der omfatter en CT-skanning hver 3. måned samt en række almindelige laboratorietests. Et ambulatorium besøg inklusiv en række blodprøver takseres til 1401 kr. og prisen for en CT-scanning af maven takseres til 1571 kr. i alt 2.972 kr. [8]. En gennemsnitspatient vil gennemgå ca. 3 scanninger og ca. 6 ambulante besøg, hvorved de gennemsnitlige omkostninger relateret til kontrol af behandlingen beløber sig til ca. 17.322 kr. pr. patient pr. forløb eller ca. 2,6 mio. kr. om året ved behandling af 150 patienter.

Behandlingen med sunitinib er forbundet med relativt mange bivirkninger, men vurderes at være sammenlignelig med bivirkninger for behandlingen med interferon. I praksis vil det være vanskeligt at adskille behandlingsomkostningerne af bivirkninger fra de omkostninger, der skyldes den underliggende sygdom. Så længe patienten lever vil der være omkostninger forbundet med behandling af den underliggende sygdom, og da disse ikke medtages favoriserer analysen sunitinib som alternativ.

Besparelser

Behandlingen med sunitinib kurerer ikke sygdommen, men udskyder progressionen, og der er derfor ikke tale om egentlige besparelser til fx palliativ behandling. Behandlingen med sunitinib vil dog, jf. afsnittet om patientpopulationens størrelse, erstatte ca. 20 cytokinbehandlingsforløb.

Det vurderes, at ca. halvdelen af patienterne ophører efter 12 ugers behandling (de resterende efter 24 uger), da patienterne skannes før og efter 12 og 24 uger. På en gennemsnitspatient spares der således 456.480 kr., eller 9,1 mio. kr. for 20 forløb.

Cost-effectiveness

I beregningerne i tabel 1 tages der udgangspunkt i en gennemsnitlig mer-overlevelse hos målgruppen på 177 dage, som på baggrund af de sparsomme data til progression og overlevelse, vurderes som det mest realistiske niveau for den forlængede overlevelse, der er forbundet med behandling med sunitinib.

Tabel 1. Beregninger af omkostningseffektforholdet ved brug af sunitinib.

Effekt pr. patient i gennemsnit	Samlet effekt ved behandling af 150 patienter	Gennemsnitlige meromkostninger pr. patient	Samlede omkostninger ved behandling af 115 patienter	Omkostninger pr. vundet leveår
177 dage	72,7 år	249.198 kr.	37.4 mio. kr.	513.882 kr.

Behandlingsgruppen på 150 patienter kan deles i dels gruppen med 110 patienter, hvor der ikke tidligere har været et egentligt behandlingstilbud (palliativ) og dels gruppen på 40 patienter, der i dag modtager cytokinbehandling. Gennemsnitlige meromkostninger pr. patient for den første gruppe er 310.073 kr. og 81.833 kr. for den anden gruppe.

Det væsentligste usikkerhedsparameter er forbundet med antagelsen om den forventede meroverlevelse. Der er derfor en betydelig usikkerhed forbundet med opgørelsen af effekten af behandlingen, og dermed en tilsvarende stor usikkerhed forbundet med omkostningseffekttestimaterne.

Uden bedre data om hhv. overlevelse og tid til progression vurderes det ikke muligt at reducere usikkerheden relateret til omkostningseffektforholdet forbundet med behandlingen med sunitinib. I lyset af de meget usikre data kan det være relevant at vurdere omkostningseffekttestimaterne, når data fra studiet er mere "mature".

Patientperspektiver

Patienten har ved denne behandling fordel af at kunne blive behandlet hjemme, da det er tabletbehandling. Hyppigheden og graden af bivirkninger ved sunitinib må anses for at være tolerable set i forhold til den livstruende sygdom. Ved alvorlig sygdom er der en meget høj tolerance for bivirkninger, og ved denne behandling er de ikke så alvorlige at de kræver overvågning. Da behandlingen med sunitinib ikke tidligere eksisterede, giver den patienterne håb om længere levetid og færre sygdomssymptomer indtil sygdommen progredierer. Måling på den patientopfattede livskvalitet (EQ-5D) viste en statistisk signifikant bedre livskvalitet (inklusive sygdomsrelaterede symptomer og almen tilstand) i sunitinib-gruppen [7]. Tolkning af forskellen i opfattelsen af livskvalitet vanskeliggøres dog af, at studiet ikke var blindet.

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. Personlig kommunikation: overlæge ph.d. Poul F. Geertsen, Amtssygehuset i Herlev, overlæge dr.med. Gregers Hermann, Frederiksberg Hospital.
6. European Medicines Agency. Sutent - European Public Assessment Report (EPAR). 2006; Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/sutent/sutent.htm>. Accessed 10/26, 2006.
7. Pfizer. Sutent - Study A6181034 a phase 3, randomised study of SU011248 versus Interferon-a as first line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. ; 2006.
8. Sundhedsstyrelsen. DAGS takster. 2006.; Available at: http://www.sst.dk/Planlaegning_og_behandling/DRG. Accessed 02/13, 2006.

December 2006

BILAG

Sundhedsøkonomisk notat om sunitinib (Sutent)

Dette sundhedsøkonomiske notat er initieret af CEMTV, og udarbejdet af sundhedsøkonom Jakob Kjellberg, DSI Institut for Sundhedsvæsen, i samarbejde med dr.med. Poul F. Geertsen, Onkologisk Afdeling, Amtssygehuset Herlev og overlæge dr.med. Gregers Hermann, Urologisk Afdeling, Frederiksberg Hospital, begge repræsenterende Nyrecancergruppen under Dansk Urologisk Selskab, Birgitte Bonnevie, CEMTV og konsulent for CEMTV, læge Stig Ejdrup Andersen, ph.d.

2. Lægemidlet sunitinib til behandling af nyrekræft

Sunitinib er det aktive stof i handelsvaren Sutent, der er et lægemiddel i tabletform til behandling af nyrecellekræft. Sunitinib 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. Sunitinib hæmmer dermed effekten af flere af de receptorer, der er fundet opreguleret hos patienter med clearcellet renalcellecarcinom. Sunitinib er indikeret som førsteliniebehandling. Tidligere har denne patientgruppe enten modtaget intravenøs cytokinbehandling (IL-2 og/eller alfa-interferon) eller palliativ behandling i tilfælde hvor patienten vurderes uegnet til cytokinbehandling. Der findes ikke andre tabletbehandlinger, der er godkendt til behandling af denne patientgruppe som førsteliniebehandling, men der pågår fase III forsøg med lægemidler af tilsvarende type. Behandling med sunitinib er ikke kurativ, men udskyder tiden til sygdomsprogression.

3. Den årlige danske patientpopulation

Nyrekræft er blandt de 10 hyppigste kræftformer for mænd og de 15 hyppigste for kvinder. Der diagnosticeres ca. 600 nye tilfælde af nyrekræft (nyrecellekræft) i Danmark om året, svarende til 2-3 % af alle kræfttilfælde. Heraf vurderes det, at 300 vil være potentielle kandidater til medicinsk behandling, mens de øvrige som udgangspunkt tilbydes anden behandling. Den vigtigste prognostiske markør er tumorstadium. Som udgangspunkt kan de ca. 100 patienter, der i dag cytokinbehandles (IL-2 og/eller alfa-interferon)², behandles med sunitinib, men det vurderes, at det primært er patienter med de dårligste prognostiske indikatorer, der vil blive tilbudt sunitinib som førsteliniebehandling, mens den øvrige gruppe fortsat vil modtage cytokinbehandling. Hvis behandlingen med sunitinib tilføjes

² Sammenlagt vurderer Herlev Amtssygehus, 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

som standardbehandling, vurderes det, at den gruppe, der i stedet for cytokinbehandling som første liniebehandling vil blive tilbudt sunitinib som førstelinie behandling, at udgøre 40 % af de patienter, der i dag cytokinbehandles, svarende til 40 patienter (Kilde: Poul F. Geertsen og Gregers Hermann). Det vurderes endvidere, at ud af de 40 patienter vil ca. halvdelen senere blive tilbudt cytokinbehandling som andenliniebehandling, mens for den anden halvdel vil efterfølgende behandlingstilbud vil være palliativ karakter.

For de øvrige 200 patienter (300 kandidater til medicinsk – de 100, der i dag modtager cytokinbehandling), hvis alternative behandlingstilbud i dag er af palliativ karakter, vurderes det, at 50 patienter ikke vil have en almentilstand, der gør sunitinib relevant som behandlingstilbud. Af de resterende 150 patienter vil ca. 25% ikke have et clearcellet renalcellecarcinom, hvorfor sunitinib ikke er indikeret som behandlingstilbud (Kilde: Poul F. Geertsen og Gregers Hermann). Således vil der i alt være ca. 150 patienter (40 + 110) som årligt potentielt kunne tilbydes sunitinib (eller en anden tilsvarende tablet behandling).

4. Effekt af behandlingen

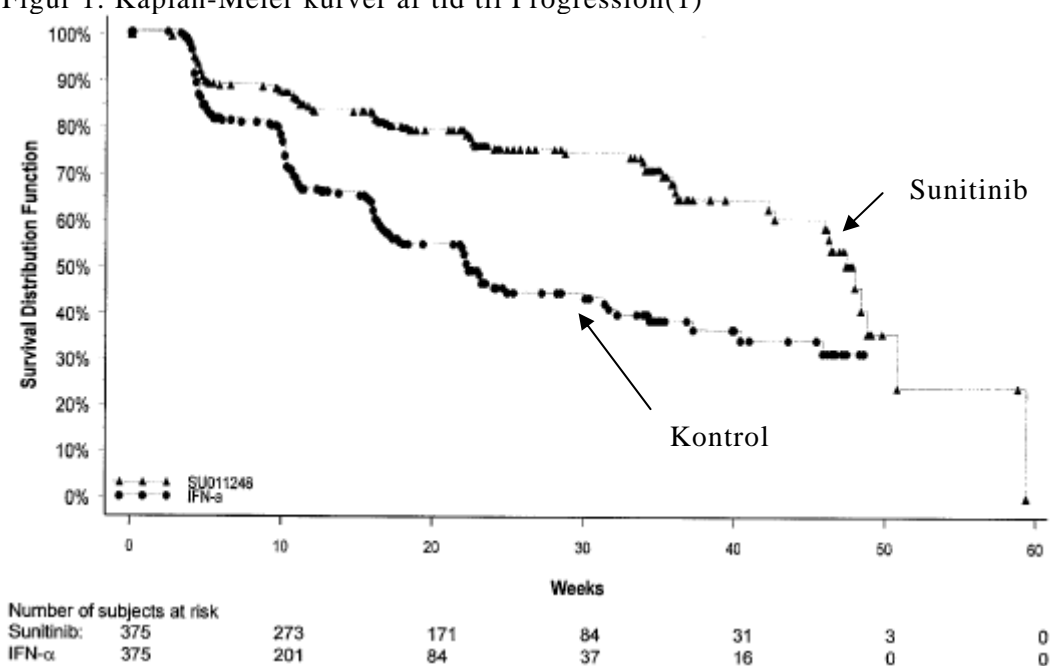
Effekten af behandlingen er belyst på baggrund af en interimsanalyse fra ét kontrolleret, randomiseret, men ublindt, multicenterstudie (A618034). Inklusionskriteriet var metastaserende clearcellet renalcellecarcinom, der ikke tidligere havde modtaget behandling rettet mod canceren. Patienterne modtog enten cytokinbehandling med alfa-interferon eller sunitinib. I Danmark består cytokinbehandling på nogle centre ofte af en kombination af IL-2 og alfa-interferon, hvorfor sammenligningsgrundlaget i studiet ikke er helt sammenligneligt med dansk behandlingspraksis, men modsat er det aldrig dokumenteret, at kombinationen af IL-2 og alfa-interferon er bedre end monobehandling med alfa-interferon.

Hvis sunitinib inkluderes som en standardbehandling, vil flertallet af potentielle danske patienter, i lighed med patienter i studiet, ikke tidligere have modtaget behandling rettet mod canceren. De danske patienter vil ikke være helt sammenlignelige med undersøgelsespopulationen med hensyn til prognostiske faktorer og dermed risikogruppering, men det vurderes at den relative udskydelse af sygdomsprogressionen for denne gruppe er sammenlignelig med den, der findes i studiet (Kilde: Poul F. Geertsen og Gregers Hermann).

I studiet måles effekten primært i overlevelse uden sygdomsprogression, og sekundært i responsraten og effekten på overlevelsen. Som det ses af nedenstående figur 1, udskyder behandlingen med sunitinib sygdomsprogressionen. Denne udskydelse er signifikant og opgøres til median 25,3 uger (47,3-22,0), svarende til 177 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. Forskellen mellem den gennemsnitlige behandlingstid og den mediane behandlingstid er dog kun hhv. 9,3 og 13,8 dage i hhv. kontrol og interventionsgruppen (det angives i studiet, at der behandles til progression),

hvorfor det ikke vurderes kritisk, at der tages udgangspunkt i den mediane udskydelse af sygdomsprogressionen som estimat for den gennemsnitlige udskydelse af sygdomsprogressionen. Mere problematisk er det dog, at data fra studiet, på tidspunktet fra interimanalysen, er meget lidt ”mature”, hvilket gør, at data ud over ca. 30 uger må betragtes som særdeles usikre. Til trods for dette vurderes det dog, at data for den mediane udskydelse af sygdomsprogressionen, i mangel af bedre, udgør det bedste estimat for effekten.

Figur 1. Kaplan-Meier kurver af tid til Progression(1)



5. Effekt i leveår

Selv om det primære outcomemål i studiet ikke er overlevelse, så er det egentlige behandlingsmål alligevel meroverlevelse, særligt i lyset af, at bivirkningsprofilen ved behandling med sunitinib ikke kan betragtes som væsentligt bedre end kontrolbehandlingen.

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. Arbejdsgruppen bag dette notat vurderer det mest retvisende estimat for en gennemsnitlig forlænget overlevelse i dette tilfælde er udskydelsen af sygdomsprogression, dvs. de estimerede 25,6 uger svarende til 177 dage fra afsnit fire. Denne vurdering skal også ses i lyset af, at behandlingen afsluttes ved sygdomsprogression, hvorfor effekten tilsvarende antages at ophøre.

Tages der alternativt udgangspunkt i de meget sparsomme data fra den første interimanalyse af overlevelsen, findes overlevelsen for 25 % percentilen at være 58,0 uger i sunitinib-gruppen mod 44,3 uger i interferon-gruppen, eller en ikke signifikant forskel på 13,7 uger. Denne forskel kan sammenholdes med forskellen i 25 % percentilen for den progressionsfrie overlevelse, som var 17,1 uger. Således er der ikke umiddelbart grund til at antage, at overlevelsen undervurderes, når der tages udgangspunkt i den udskudte sygdomsprogression som prædikator for overlevelsen. .

6. Omkostninger til behandling med sunitinib

Omkostningsanalysen opdeles i hhv. omkostninger til sunitinib, 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 produktionstabet for samfundet, såfremt arbejdsudbuddet påvirkes af behandlingstilbuddet. Men da kun meget få af de patienter med nyrekræft, der i dag er i cytokinbehandling eller tilbydes palliativ behandling, er i erhvervsaktive i dag, eller kan forventes at blive erhvervsaktive ved behandling med sunitinib, 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 sunitinib er medtaget.

6.1 Omkostninger til medicinen sunitinib

Behandlingen med sunitinib administreres således, at patienten som udgangspunkt behandles i 4 uger med 50 mg om dagen, efterfulgt af 2 ugers pause. Denne behandlingssystematik gentages indtil progression. Pfizer har prissat 30 tabletter indeholdende 50 mg sunitinib til 40.552,58 (AIP). Dette giver en behandlingspris på ca. 1352 kr. per dag medicinen administreres, eller 901 kr. per gennemsnitsdag. Erfaringerne fra det kliniske studie viser, at patienterne i gennemsnit modtog sunitinib 115,7 dage (og var i behandling i 182,8 dage). Dette estimat er dog ikke umiddelbart sammenligneligt med de data, effekten baseres på, hvor patienter, som på måletidspunktet endnu ikke er progredieret/døde, ikke er med i opgørelsen, men disse er inkluderet i opgørelsen af behandlingens længde. Derfor må det forventes, at den gennemsnitlige behandlingens længde må stige, da behandlingen vil fortsætte efter måletidspunktet. Derfor tages udgangspunkt i tiden til progression, som er det tidspunkt behandlingen ophører. Dog måles tiden til progression fra tidspunktet hvor patienten randomiseres til den ene eller anden behandling og der må jf. den kliniske studie rapport gå op til en uge fra randomiseringen til behandlingen skal igangsættes, hvorfor den forventede behandlingens længde, på baggrund af de forelæggende data, estimeres som 2/3 af mediantiden til progression minus 1 uge, svarende til 217 behandlingsdage. Ifølge studiedata blev 32,3 % af patienterne dosisreduceret i behandlingsperioden, men 94 % af de maksimalt forventede mg sunitinib blev dog udskrevet til patienterne, hvorfor det antages, at besparelsen ved dosisreduktion opvejes af spild af medicin ved ubrugte pakninger i forbindelse med skift i dosis mv. Således kan det

forventede estimerede gennemsnitlige medicinforbrug opgøres til 217 tabletter, svarende til gennemsnitsomkostning på 292,740 kr., eller ca. 43,9 mio. kr. på årsbasis.

Medicinforbruget kan dog blive større, da den i Danmark sædvanlige praksis er, at patienterne evalueres bl.a. med CT-scanning hver 3 måned, mens patienterne i studiet de to første måneder blev evalueret hver måned, og derefter hver anden måned. Derved bliver patienterne muligvis behandlet i relativt længere tid efter progressionen er indtruffet, hvorfor det bør overvejes om patienterne muligvis burde evalueres oftere (Kilde: Poul F. Geertsen og Gregers Hermann). En egentlig vurdering af dette kræver en nærmere analyse, men medicinomkostninger til behandling i fx 1 måned efter progression beløber sig til ca. 40.000 kr., eller ca. 14 gange mere end en klinisk undersøgelse inklusiv en CT-scanning.

6.2 Behandlingsafledte omkostninger

Fra en organisatorisk synsvinkel er sunitinib et simpelt behandlingstilbud. Udover en række ambulante besøg vil behandlingen omfatte en CT-skanning hver 3. måned samt en række almindelige biokemiske tests. Et besøg i ambulatoriet inklusiv en række almindelige blodprøver takseres i systemet til 1401 kr. (BG50A)(2) og prisen for en CT-scanning af abdomen takseres til 1571 kr. + besøgstaksten på 1401 kr., i alt 2.972 kr. (PG14C) (2). En gennemsnitspatient vil gennemgå ca. 3 scanninger og ca. 6 ambulante besøg, hvorved de gennemsnitlige omkostninger relateret til kontrol af behandlingen beløber sig til ca. 17.322 kr. pr. patient per forløb eller ca. 2,6 mio. om året ved behandling af 150 patienter.

Behandlingen med sunitinib er forbundet med relativt mange bivirkninger som fx diarré, træthed, svimmelhed og udslet, men den samlede bivirkningsprofil vurderes ikke bedre end for behandlingen med interferon. Modsat viser måling på den patientopfattede livskvalitet (EQ-5D) en statistisk signifikant bedre livskvalitet i sunitinib-gruppen. Tolkning af forskellen i opfattelsen af livskvalitet vanskeliggøres dog af, at studiet ikke var blindet.

I forhold til de patienter i målgruppen som i dag ikke modtager cytokinbehandling, vil bivirkningerne i den ekstra levetid give nogle afledte omkostninger, men da disse overvejende behandles med håndkøbsmedicin, vurderes de økonomiske omkostninger som relativt små, hvorfor der ikke er foretaget en egentlig opgørelse af omkostningerne ved bivirkningerne. I praksis vil det også være vanskeligt at adskille de behandlingsomkostninger ved bivirkninger fra de omkostninger, der skyldes den underliggende sygdom. 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 sunitinib som alternativ.

6.3 Besparelser

Da behandlingen med sunitinib ikke er kurativ men alene udskyder sygdomsprogression, er der ikke tale om egentlige besparelser til fx palliativ behandling, og da behandlingen med sunitinib sjældent udskyder sygdomsprogressionen med mere end et år, vurderes det irrelevant at diskontere denne besparelse i forhold til nutidsværdien. Behandlingen med sunitinib vil dog, jf. afsnittet om patientpopulationens størrelse, erstatte ca. 20 cytokinbehandlingsforløb. Disse faktureres i Københavns Amt ved 4 ugers cytokinbehandling (IL-2 og/eller IFN-a) til 50.720. Det vurderes, at ca. halvdelen af patienterne ophører efter 12 ugers behandling (de resterende efter 24 uger), da patienterne skannes før og efter 12 og 24 uger. Prisen indeholder et ugentligt ambulantbesøg (Kilde: dr.med. Poul F. Geertsen, Herlev Sygehus). En gennemsnitspatient koster således 456.480 kr., eller 9,1 mio. kr. for 20 forløb.

7. Omkostningseffektivitet

I beregningerne i tabel 1 tages der udgangspunkt i en gennemsnitlig mer-overlevelse hos målgruppen på 177 dage, som på baggrund af de sparsomme data til progression og overlevelse, vurderes som det mest realistiske niveau for den forlængede overlevelse, der er forbundet med behandling med sunitinib.

Tabel 1. Beregninger af omkostningseffektratioen ved brug af sunitinib

Effekt pr. patient i gennemsnit	Samlet effekt ved behandling af 150 patienter	Gennemsnitlige meromkostninger pr. patient	Samlede meromkostninger ved behandling af 150 patienter	Omkostninger pr. vundet leveår
177 dage	72,7 år	249.198 kr.	37,4 mio. kr.	513.882 kr.

Da patientgruppen ikke udgør en homogen patientpopulation, er der gennemført c/e analyser separat for grupperne, hvor gruppen på 150 patienter deles i hhv. gruppen med ca. 110 patienter, hvor der ikke tidligere har været et egentligt behandlingstilbud (palliativ) og gruppen på 40 patienter, som i dag modtager cytokinbehandling (cytokin) (tabel 2).

Tabel 2. Beregninger af omkostningseffektratioen ved brug af sunitinib under forskellige antagelser om effekt for to forskellige grupper.

Behandlings alternativ til sunitinib	Antages effekt pr. patient i gennemsnit	Samlet effekt ved behandling af patientgruppen	Gennemsnitlige meromkostninger pr. patient	Samlede meromkostninger ved behandling af patientgruppen	Omkostninger pr. vundet leveår
Palliativ	177 dage	53,3 år	310.073 kr.	34,1 mio. kr.	639.415 kr.
Cytokin	177 dage	19,4 år	81.833 kr.	3,3 mio. kr.	168.751 kr.

Som det kan ses af tabellen, kan meromkostningerne ved behandling med sunitinib godt retfærdiggøres for patienter der alternativt ville modtage Cytokinbehandling, hvis der tages udgangspunkt i den fra studiet observerede mediane udskydelse af sygdomsprogressionen som estimat for den gennemsnitlige meroverlevelse³. I øvrige scenarier vil omkostningen per leveår ligge i et niveau der gør, at behandlingen generelt ikke vil blive betragtet som et omkostningseffektivt behandlingstilbud.

Det væsentligste usikkerhedsparameter er forbundet med antagelsen om den forventede meroverlevelse. Det er naturligvis problematisk, at data i udgangspunktet er så sparsomme. Data er meget lidt "mature" på opgørelsestidspunktet, hvilket i sig selv stiller betydeligt spørgsmålstegn ved effektens størrelse, og endvidere er effekten er målt i forhold til interferon på trods af at flertallet af de patienter, som ville blive behandlet med sunitinib i en dansk kontekst, ikke modtager cytokinbehandling som standardbehandling. Således er der en betydelig usikkerhed forbundet med opgørelsen af effekten af behandlingen, og dermed en tilsvarende stor usikkerhed forbundet med omkostningseffekttestimatet.

Uden bedre data om hhv. overlevelse og tid til progression vurderes det ikke muligt at reducere usikkerheden relateret til omkostningseffektforholdet forbundet med behandlingen med sunitinib. 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 med sunitinib godt være omkostningseffektiv, også når den vurderes i forhold til palliativ behandling. I denne sammenhæng er det dog relevant at påpege, at der i beregningerne allerede er indregnet en ganske stor usikkerhed, og at det underliggende studie ikke har formået at påvise en signifikant overlevelseseffekt. I lyset af de meget usikre data kan det være relevant at vurdere omkostningseffekttestimaterne, når data fra studiet er mere "mature".

8. Organisation

Selv om behandlingen med sunitinib i princippet er en simpel behandling, så anbefales det dog, at behandlingen er samles på de 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 er

³ 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.

alternativet til behandlingen med sunitinib, ligeledes er centraliseret omkring de uro-onkologiske centre.

9. Reference

1. Pfizer. Sutent - Study A6181034 a phase 3, randomised study of SU011248 versus Interferon-a as first line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. 2006.
2. Sundhedsstyrelsen. Ambulante DAGS-takster. 2006.