

Politikk eller kvasivitenskap?

12. mars 2013 kunngjorde daværende helse- og omsorgsminister Jonas Gahr Støre at pasienter med metastaserende malignt melanom skulle få legemidlet ipilimumab dersom de ellers falt innenfor godkjent indikasjon. Dette var en tverrvending i forhold til Helsedirektoratets beslutning like før og en avgjørelse Støre har fått kritikk for. Jeg vil argumentere for at det var en av de mest visjonære avgjørelsene han tok i løpet av sin statsrådskarriere.

Torgeir Bruun Wyller
t.b.wyller@medisin.uio.no

I Tidsskriftet nr. 21/2012, som kom ut 12. november, sto en liten annonse fra Statens legemiddelverk der det ble kunngjort at ipilimumab (Yervoy) ikke er kostnadseffektivt ved avansert melanom fordi behandlingen koster 1 million kroner per kvalitetsjustert leveår (1).

Den uanselige annonsen sto ikke i forhold til sakens prinsipielle betydning: Dette var første gang Legemiddelverket foretok en vurdering av kostnadseffektivitet for legemidler til bruk i sykehus. Vedtaket skapte debatt, ble støttet av Helsedirektøren (2), men omstøtt av statsråden allerede dagen etter (3). Hans begrunnelse var unnvikende og lite prinsipiell, men avgjørelsen var den eneste riktige og kanskje også den eneste politisk mulige.

Legemiddelverket hadde regnet seg frem til en konklusjon som lå så langt fra sunt folkevett at statsråden måtte gripe inn, selv om det innebar å falle sitt eget embetsverk i ryggen. Hvordan kunne det skje?

De enkle fakta

Effekten av ipilimumab ble undersøkt i en kontrollert studie der 676 pasienter med avansert melanom ble randomisert til ipilimumab eller kreftvaksinen gp100 (i studien definert som standard behandling) eller en kombinasjon av disse.

Etter ett år levde 45 % av pasientene som hadde fått en ipilimumabbasert behandling, mot 25 % av dem som ikke hadde fått det. Etter to år var tallene 23 % mot 14 %. Overlevelseskurven (fig 1) gir inntrykk av at ipilimumab gir rundt 20 % langtidsoverlevelse, men her er tallene små og estimatene usikre, og man har ikke identifisert prediktorer for hvilke pasienter som profiterer på behandlingen (4). Bivirkningene er i hovedsak autoimmune sykdommer og kan være alvorlige: kolitt, hepatitt, hypofysitt og dermatitt (5).

Den økonomiske siden av saken, som

politikere også må forholde seg til, er at legemidlet koster snaut 820 000 kroner per pasient. Rundt 150 pasienter i året vil kunne være kandidater for behandlingen i Norge, men noen vil av ulike grunner ikke være egnet. Avhengig av hvor mange pasienter som i praksis blir aktuelle, er de samlede årlige utgiftene estimert til 53–80 millioner kroner (6, s. 37).

Slike data er både politikere og folk flest i stand til å forholde seg til. De kunne ha dannet et godt grunnlag for en politisk beslutning.

De kompliserte fakta

Vanskene oppstår når man ønsker å vurdere effekt på såkalt kvalitetsjusterte leveår (Quality Adjusted Living Years – QALY). Dette innebærer at ett års ekstra overlevelse ikke nødvendigvis regnes som ett år, det skal omregnes ut fra en antakelse om kvaliteten på pasientens liv i dette året. Til det trenger man en desimalbrøk, et tall mellom 0,0 og 1,0, som uttrykk for pasientens livskvalitet og som man kan multiplisere levetidsgevinsten med.

Lever man ett år lenger enn man ellers ville gjort og med full livskvalitet (livskvalitet 1,0), har man vunnet én QALY. Lever man to år lenger enn man ellers ville gjort, men bare med halv livskvalitet (livskvalitet 0,5), har man også vunnet én QALY. Man må altså finne et uttrykk for livskvalitet som kan tallfestes som en slik desimalbrøk.

I godkjenningsstudien av ipilimumab (4) ble pasientenes livskvalitet kartlagt ved hjelp av spørreskjemaet EORTC QLQ-C30, ett av de vanligste livskvalitetsinstrumentene brukt i kreftforskning. Det inneholder til sammen 30 spørsmål, bl.a. om symptomer (f.eks. «Har du i løpet av den siste uken hatt smerter?»), om funksjon (f.eks. «Har du vanskeligheter med å gå en lang tur?») og om emosjonelle forhold (f.eks. «Har du i løpet av den siste uken vært engstelig?»). På to av spørsmålene er det sju svaralternativer, på de resterende fire. Det er derfor teoretisk mulig å besvare spørreskjemaet på om lag $3,5 \cdot 10^{18}$ forskjellige måter, og utfyllingen sier ingenting om

hvordan den som svarer, verdsetter sin aktuelle tilstand.

Hvordan skal man ut av dette lage en desimalbrøk mellom 0 og 1 som sier noe om livets verdi? Nå begynner regnestykkene å bli så kompliserte at det ikke er lett å henge med.

Produsentens regnestykke

Helsedirektoratet ba produsenten av ipilimumab, Bristol-Myers Squibb, om å levere en legemiddeløkonomisk analyse. Firmaet valgte en metode der skårene på EORTC QLQ-C30 blir omregnet til et annet livskvalitetsinstrument, nemlig EORTC-8D. Ved hjelp av avanserte matematiske metoder, og basert på skåringer fra 655 amerikanske pasienter med myelomatose, har man produsert en algoritme som tilordner enhver skåringskombinasjon på EORTC QLQ-C30 til en skåring på det enklere instrumentet EORTC-8D, som bare har åtte dimensjoner, hver med fire eller fem nivåer (tab 1) (7). Også dette gir imidlertid 81 920 mulige svarkombinasjoner. En ytterligere forenkling er nødvendig hvis man skal bruke instrumentet til QALY-beregninger.

85 av kombinasjonene ble derfor valgt ut og forelagt et panel på 350 personer tilfeldig trukket ut blant befolkningen i Nord-England (svarprosent 40,3). Hver av disse fikk seg forelagt åtte av de 85 utvalgte kombinasjonene, og for hver av dem ble de spurt om de ville foretrekke å leve i ti år iden aktuelle helsetilstanden og så dø eller å leve i x år ved god helse og så dø. Tallet x ble endret inntil respondenten ble i tvil om valget.

Dersom respondenten f.eks. ble i tvil når x ble satt til 9, ble det tolket dit hen at vedkommende ga den beskrevne helsetilstanden (den gitte kombinasjonen av de åtte utsagnene i tabell 1) verdien 0,9. Siden hver av de 85 utvalgte kombinasjonene ble vurdert av flere av de 350 respondentene, kunne man regne ut en gjennomsnittsverdi for hver kombinasjon.

Men 85 kombinasjoner (helsetilstander) er en forsvinnende liten andel av de 81 920 mulige kombinasjonene. Derfor har man

benyttet regresjonsanalyser til å estimere hvilken vekt som skal tillegges hvert av skåringsalternativene på alle de åtte dimensjonene i EORTC-8D. På den måten kan alle de 81 920 helsetilstandene få sin verdi (7). Ved å hente verdier for EORTC QLQ-C30 fra originalstudien (4), regne dem om til EORTC-8D og beregne nytteverdier slik det er beskrevet her (7), estimerte Bristol-Myers Squibb kostnaden per vunnet QALY til 771 000 kroner ved en tidshorisont på 15 år (6, s. 22).

Legemiddelverkets regnestykke

Statens legemiddelverk vurderte den legemiddeløkonomiske analysen fra Bristol-Myers Squibb (6). I sin gjennomgang bygde de på to sviktende premisser.

For det første hevdet de at omregningen fra EORTC QLQ-C30 til EORTC-8D var basert på en algoritme som «etter det Legemiddelverket kjenner til» ikke var publisert (6, s. 28) og derfor måtte anses som usikker. Algoritmen var imidlertid publisert på det aktuelle tidspunktet (7), hvilket lett kunne vært fastslått ved f.eks. et søk i PubMed.

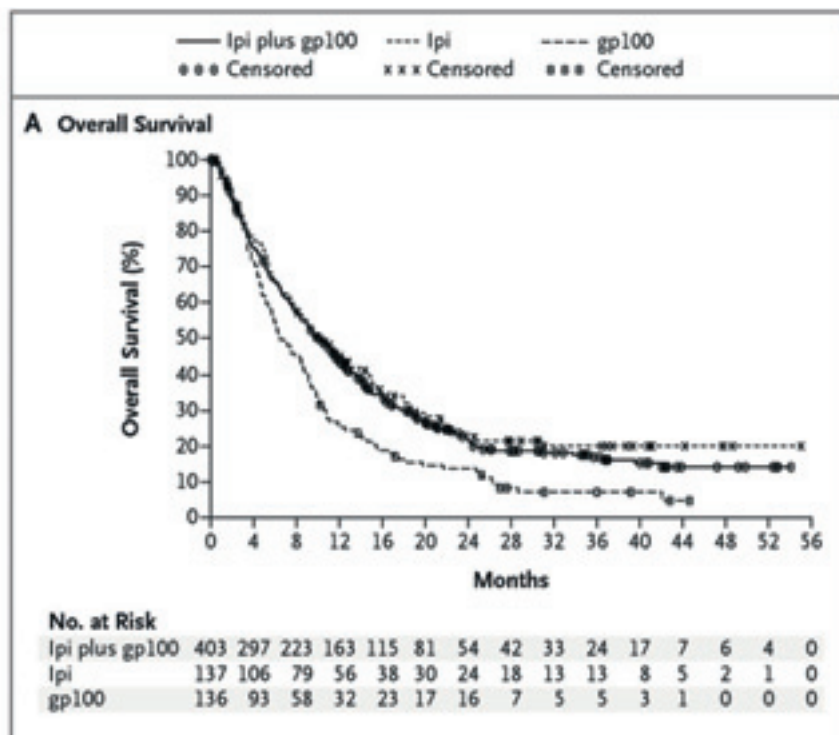
For det andre gjorde Legemiddelverket et poeng av at livskvalitetsdataene i algoritmen (7) kom fra pasienter (6, s. 19, s. 28), mens sannheten er at de kom fra en normalbefolkning.

Legemiddelverket brukte data fra to andre kilder i tillegg til den som Bristol-Myers Squibb hadde brukt: En studie der helsetilstander som er vanlige ved malignt

melanom verdsettes av representanter for normalbefolkningen (8) og en beregning av livskvalitetsvekter basert på instrumentet SF-36 (9). Dette ga en beregnet kostnad

per vunnet QALY ved bruk av ipilimumab på hhv. 929 000 kroner og 956 000 kroner ved en tidshorisont på 15 år (6, s. 23).

Legemiddelverket bemerket at det var



Figur 1 Overlevelseskurve for behandling med ipilimumab eller ipilimumab kombinert med kreftvaksinen gp100 versus gp100 alene. Gjengitt fra Hodi og medarbeidere (4) med tillatelse fra New England Journal of Medicine

Tabell 1 Dimensjonene i livskvalitetsinstrumentet EORTC-8D med eksempler på kategorier (7). Internettsøk (13.12. 2013) ga ikke treff på norsk oversettelse av EORTC-8D. Dimensjonene og eksemplene er derfor oversatt av forfatteren

Dimensjon	Antall svaralternativer	Beste og dårligste kategori I løpet av den siste uken har ...
Fysisk funksjon	5	... du ikke hatt problemer med å gå en lang tur ... du hatt store problemer med å gå en kort tur utendørs
Rollefunksjon	4	... du ikke opplevd begrensninger i å utføre hobbyer eller andre fritidsaktiviteter ... du opplevd store begrensninger i å utføre hobbyer eller andre fritidsaktiviteter
Smerte	4	... du ikke hatt smerter som påvirket dine daglige aktiviteter ... du hatt smerter som i stor grad påvirket dine daglige aktiviteter
Emosjonell funksjon	4	... du ikke følt deg deprimeret ... du i svært stor grad følt deg deprimeret
Sosial funksjon	4	... din fysiske tilstand eller medisinske behandling ikke påvirket dine sosiale aktiviteter ... din fysiske tilstand eller medisinske behandling i stor grad påvirket dine sosiale aktiviteter
Utmattelse og søvnforstyrrelser	4	... du ikke vært trett ... du vært svært mye trett
Kvalme	4	... du ikke vært kvalm ... du følt deg svært mye kvalm
Forstoppelse og diaré	4	... du ikke vært forstoppet og ikke hatt diaré ... du vært svært mye plaget med forstoppelse og diaré

«problematiske» at de tre beregningsmetodene ga kostnadsestimater som skilte seg fra hverandre med mer enn 200 000 kroner per QALY og valgte å bruke et gjennomsnitt av de tre estimatene. Dessuten valgte de en tidshorisont på ti år i stedet for 15 år og kom dermed frem til en kostnad per vunnet QALY på eksakt 990 739 kroner (6, s. 32). Det er for dyrt, ifølge Legemiddelverket (1) og Helsedirektoratet (2).

Diskusjon

Hensikten med denne kronikken er ikke å drøfte hvorvidt Bristol-Myers Squibbs eller Legemiddelverkets regnestykke er riktig, hensikten er å problematisere måten å treffe politiske valg på.

En rekke problemer er heftet ved rekken av resonnmener fra livskvalitetsdata innhentet ved utprøvingen av ipilimumab (4) til den kalkuleerte prisen per QALY. Små endringer i regnemåte (der ingen kan si at én metode er riktigere enn en annen) kan få avgjørende betydning for konklusjonen, slik vi har sett.

Bruk av svært avanserte matematiske modeller gir et falskt inntrykk av eksakthet og tilslører at ingen estimater er bedre enn de forutsetningene de hviler på. Er psykometriske data for EORTC QLQ-C30 innhentet fra pasienter med myelomatose relevante når skjemaet skal brukes til å måle behandlingsnytte hos pasienter med melanom? Bevares relevante aspekter ved pasientenes selvopplevde helse gjennom de nærmest ugjennomtrengelig komplekse prosessene som skal til for å konvertere de $3,5 \cdot 10^{18}$ svaralternativene på EORTC QLQ-C30 til de 81 920 svaralternativene på EORTC-8D og derfra til de 85 alternativene som faktisk ble evaluert?

Kan vi godta at norske politiske prioriteringer skal være basert på en gallupundersøkelse blant 350 tilfeldige personer i Nord-England (med ca. 60% frafall) om hvor lenge de kunne tenke seg å leve med ulike grader av symptomer og redusert funksjon? Godtar vi i det hele tatt spørreteknikken med å få folk til å veie levetid med full helse opp mot levetid med redusert helse som en metode for å fremskaffe en valid desimalbrøk for livets verdi? Kan i så fall verdien av de 81 835 helsetilstandene som ikke er direkte vurdert, estimeres ved hjelp av regresjonsanalyser basert på de 85 som faktisk ble vurdert? Er det greit at når kostnadsestimater skiller seg fra hverandre med 24%, så bruker man kort og godt gjennomsnittet?

Det at metodene er kompliserte, maserer til dels rene feil, slik tilfellet er med Legemiddelverkets utredning (6). Mer alvorlig er det at verdivalg tilsløres som om de var regnestykker med et eksakt svar.

Det går an å ha et standpunkt til hvorvidt 53–80 millioner kroner per år er for mye å betale for at ca. 150 pasienter med avansert melanom skal få økt sin sjanse for langtidsoverlevelse fra nær null til rundt 20%. Dette spørsmålet lar seg diskutere åpent, det er mulig å komme med motforestillinger, og det er mulig for velgerne å la sin stemme påvirkes av politikernes svar. Men når Legemiddelverket har regnet ut at ipilimumab koster 990 739 kroner per QALY, har man transformert spørsmålet til en teknisk spissfindighet som man verken kan være enig eller uenig i. Det er demokratisk og etisk betenkelig, og det innebærer å opptre som politiker forkledt som forsker.

I ipilimumabsaken ble det etter hvert åpenbart at de legemiddeløkonomiske analysene ga svar som sto i strid med det folk flest fant rimelig. Derfor ble det nødvendig for Støre å finne en utvei der han kunne reversere alt det forvaltningen hadde regnet seg frem til, men helst uten at tverrvendingen ble for åpenbar.

Halmstrået ble å lansere et statsfinansiert forskningsprosjekt på prediktorer for ipilimumabeffekt. Dermed kunne alle aktuelle pasienter få medikamentet som «forskningspreparat». Realiteten er at ipilimumab dermed er sikret på varig basis til pasienter der fagmiljøet finner det indisert.

Men regelverket for hvordan legemiddeløkonomiske analyser skal utføres er ikke endret (10). Det er på tide. Har man et politisk standpunkt, får man stå for det og ikke maskere det som kvasivitenskapelig abrakadabra.

Torgeir Bruun Wyller (f. 1960)

er lege og professor ved Geriatrisk avdeling, Oslo universitetssykehus.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt forskningsstøtte i form av forelesningshonorar fra AstraZeneca, Nycomed, Pfizer, Roche og Eli Lilly for emner knyttet til geriatri og medikamentell behandling av eldre, men ikke relatert til ipilimumab eller annen behandling av malignt melanom.

Litteratur

1. Ipilimumab (Yervoy) er ikke kostnadseffektiv behandling. Nyheter fra Statens legemiddelverk (annonse). Tidsskr Nor Legeforen 2012; 132: 2371.
2. Guldvog B. Derfor sier vi nei. NRK Ytring 11.3.2013. www.nrk.no/ytring/1.10944378 [13.12.2013].
3. Helse- og omsorgsdepartementet. Får medisin for føflekkreft. Pressemelding 12.3.2013. www.regjeringen.no/nb/dokumentarkiv/stoltenberg-ii/hod/Nyheter-og-pressemeldinger/nyheter/2013/far-medisin-for-foflekkreft.html?id=717081 [16.12.2013].
4. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010; 363: 711–23.
5. Geisler J, Bachmann IM, Nyakas M et al. Malignt melanom – diagnostikk, behandling og oppfølging i Norge. Tidsskr Nor Legeforen 2013; 133: 2154–8.
6. Statens legemiddelverk. Ipilimumab (Yervoy) til behandling av avansert malignt melanom hos voksne som er tidligere behandlet. 19.10.2012. www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/Helseoekonomiske%20rapporter/Documents/2012-2011/Yervoy_maligntmelanom_2012.pdf [13.12.2013].
7. Rowen D, Brazier J, Young T et al. Deriving a preference-based measure for cancer using the EORTC QLQ-C30. Value Health 2011; 14: 721–31.
8. Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S et al. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. Br J Cancer 2009; 101: 387–9.
9. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. J Health Econ 2002; 21: 271–92.
10. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser. Gyldig fra 1.3.2012. http://legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/soeknad_om_refusjon/mal_for_refusjonssoeknad/Documents/Retningslinjer%20per%201%20mars%202012.pdf [16.12.2013].

Mottatt 16.12. 2013 og godkjent 19.12. 2013.
Redaktør: Erlend Hem.



Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no

Publisert først på nett.