

Metylnaltrekson ved forstoppelse i kreftbehandling

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 23-2009

Systematisk kunnskapsoppsummering med helseøkonomisk evaluering



 kunnskapssenteret

Bakgrunn: Forstoppelse er definert som en tilstand med langsom og ufullstendig tømming av tarmen og patologisk økning av passasjetiden gjennom fordøyelseskanalen. Forstoppelse har negativ innvirkning på kreftpasienters livskvalitet. Bruk av opioider er en hyppig årsak til ikke-obstruktiv forstoppelse. Kunnskapssenteret har fått i oppdrag av Helsedirektoratet å vurdere effekt, sikkerhet, kostnadseffektivitet og etikk ved bruk av metylnaltrekson som adjuvant behandling mot forstoppelse hos kreftpasienter i livets slutfase. **Metode:** Arbeidet ble utført som en oppsummering av litteratur om klinisk effekt og sikkerhet, samt en enkel helseøkonomisk modell. I tillegg har vi skrevet om etiske problemstillinger til behandlingen. Vi søkte etter studier i flere databaser. **Resultat:** Resultater fra to randomiserte kontrollerte studier viste at det var flere pasienter med avføring innen fire timer hos de som fikk metylnaltrekson sammenlignet med de som fikk placebo. I den dobbeltblinde perioden av studiene var magesmerter den vanligste bivirkningen hos pasienter behandlet med metylnaltrekson. Hovedresultatet i vår helseøkonomiske analyse der metylnaltrekson ble

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Rapport: ISBN 978-82-8121-298-5 ISSN 1890-1298

nr 23–2009

||| kunnskapssenteret

(fortsettelsen fra forsiden)

gitt annenvher dag, var en merkostnad på 12 000 kroner over fire måneder. Ekstra symptomfrie dager ble beregnet til 24, mens vunne kvalitetsjusterte leveår per pasient var 0,017. Dette ga en kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår på NOK 718 000. Resultatet er svært følsomt overfor antagelsene vi gjør om livskvaliteten og evidens på effektdata. **Etikk:** Den etiske analysen viser at metylnaltrekson gir mulighet for å behandle en plagsom tilstand for pasienter som tilhører en svært sårbar gruppe. I tillegg kan behandlingen lette hverdagen for personalet. Lav kostnadseffektivitet gir prioriteringsetiske utfordringer. **Konklusjon:** Vår oppsummering tyder på at metylnaltrekson er mer effektivt enn placebo på igangsetting av avføring. Fra et etisk perspektiv kan metylnaltrekson bidra til å gi pasienter i en svært vanskelig livssituasjon og klinisk personale en bedre hverdag. Resultatet av vår helseøkonomiske analyse antyder at metylnaltrekson ikke er spesielt kostnadseffektivt, men resultatet bygger på usikre data og må således tolkes med forsiktighet.

Tittel	Metylnaltrekson ved forstoppelse i kreftbehandling
English title:	Methylalntrexone for Opioid-induced Constipation in Cancer Treatment
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Anre Røttingen, <i>direktør</i>
Forfattere	Movik, Espen, <i>forsker (prosjektleder)</i> Ringerike, Tove, <i>forsker</i> Linnestad, Kristin Kamilla, <i>forsker</i> Hofmann, Bjørn, <i>etiker</i> Harboe, Ingrid, <i>forskningsbibliotekar</i> Klemp, Marianne, <i>forskningsleder</i>
ISBN	978-82-8121-298-5
ISSN	978-82-8121-298-5
Rapport	Nr 23 – 2009
Prosjektnummer	529
Rapporttype	Systematisk kunnskapsoppsummering med helseøkonomisk evaluering.
Antall sider	45 (52 med vedlegg)
Oppdragsgiver	Helsedirektoratet
Nøkkelord,	Metylnaltrekson, Relistor, Forstoppelse, kreft, helseøkonomi, legemiddeløkonomi, palliativ behandling
Sitering	Movik E, Ringerike T, Linnestad KK, Hofmann, B, Harboe I, Klemp, M Metylnaltrekson ved forstoppelse i kreftbehandling. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 23–2009. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2009

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Kunnskapssenteret vil takke spesialsykepleier Wenche Mohr ved Kompetansesenter for lindrende behandling, Oslo Universitetssykehus avd. Ullevål, overlege Anke Wilke, Akerhus Unversitetssykehus, overlege Paul Linnestad, Oslo Universitetssykehus avd. Ullevål og farmasøyt Irvin Cehajik, Rikshospitalet-Radiumshospitalet for å ha bidratt med sin ekspertise i dette prosjektet. Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, oktober 2009

1-side oppsummering

Bakgrunn

Forstoppelse er definert som en tilstand med langsom og ufullstendig tømming av tarmen og patologisk økning av passasjetiden gjennom fordøyelseskanalen. Forstoppelse har negativ innvirkning på kreftpasienters livskvalitet. Bruk av opioider er en hyppig årsak til ikke-obstruktiv forstoppelse. Kunnskapssenteret har fått i oppdrag av Helsedirektoratet å vurdere effekt, sikkerhet, kostnadseffektivitet og etikk ved bruk av metylnaltrekson som adjuvant behandling mot forstoppelse hos kreftpasienter i livets slutfase.

Metode

Arbeidet ble utført som en oppsummering av litteratur om klinisk effekt og sikkerhet, samt en enkel helseøkonomisk modell. I tillegg har vi skrevet om etiske problemstillinger til behandlingen. Vi søkte etter studier i flere databaser.

Resultat

- Resultater fra to randomiserte kontrollerte studier viste at det var flere pasienter med avføring innen fire timer hos de som fikk metylnaltrekson sammenlignet med de som fikk placebo.
- I den dobbeltblinde perioden av studiene var magesmerter den vanligste bivirkningen hos pasienter behandlet med metylnaltrekson.
- Hovedresultatet i vår helseøkonomiske analyse var en kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår på NOK 718 000. Resultatet er svært følsomt overfor antagelsene vi gjør om livskvaliteten og evidens på effektdata.
- Den etiske analysen viser at metylnaltrekson gir mulighet for å behandle en plagsom tilstand for pasienter som tilhører en svært sårbar gruppe. I tillegg kan behandlingen lette hverdagen for personalet. Lav kostnadseffektivitet gir prioriteringsetiske utfordringer.

Konklusjon

Vår oppsummering tyder på at metylnaltrekson er mer effektivt enn placebo på igangsetting av avføring. Fra et etisk perspektiv kan metylnaltrekson bidra til å gi pasienter i en svært vanskelig livssituasjon og klinisk personale en bedre hverdag. Resultatet av vår helseøkonomiske analyse antyder at metylnaltrekson ikke er spesielt kostnadseffektivt, men resultatet bygger på usikre data og må således tolkes med forsiktighet.

Sammendrag

BAKGRUNN

Forstoppelse er definert som en tilstand med langsom og ufullstendig tømming av tarmen og patologisk økning av passasjetiden gjennom fordøyelseskanalen. Dette blir fulgt av et eller flere symptomer som oppblåst mage, smerter, ubehag eller pressfølelse, spisevegring, kvalme og hodepine, og eventuelt forstoppelsesdiaré. Forstoppelse har negativ innvirkning på kreftpasienters livskvalitet. Bruk av opioider, det vil si morfin eller morfinlignende stoffer, er en hyppig årsak til ikke-obstruktiv forstoppelse. Ifølge retningslinjene for palliasjon i kreftomsorgen forekommer forstoppelse hos 50-60 % av pasientene med langtkommen kreftsykdom. Det er imidlertid ikke lett å anslå i absolutte størrelser hvor mange pasienter som vil være plaget av opioidindusert forstoppelse i Norge til enhver tid. Hvis ikke peroral behandling med avføringsmidler hjelper alene, kan man prøve å legge til rektale tiltak som klyster eller stikkpiller. Dersom dette ikke hjelper kan man forsøke metylnaltrekson (Relistor™) som er en perifer opioidreseptorantagonist. Legemiddelet er avledet fra opioidreseptorantagonisten naltrekson. Metylgruppen medfører økt polaritet, lavere lipidløselighet og dermed begrenset passasje over blod-hjerne barrieren. Den kan dermed selektivt hemme opioidenes virkninger på mage/tarmsystemet uten å dempe den smertelindrende effekten.

METODE

Arbeidet ble utført som en oppsummering av litteratur om klinisk effekt og sikkerhet, samt en enkel helseøkonomisk modell. I tillegg har vi skrevet om etiske problemstillinger til behandlingen. Vi søkte etter studier som tok for seg klinisk effekt og sikkerhet av metylnaltrekson i følgende databaser: The Cochrane Library, CRD, Ovid Medline og Embase. To personer ved Kunnskapssenteret gjennomgikk uavhengig av hverandre alle titler, sammendrag og senere mulig relevante artikler i fulltekst for vurdering opp mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Deretter vurderte de uavhengig av hverandre alle inkluderte studier kritisk med hensyn til kvalitet ved hjelp av sjekklister for kvalitetsvurdering (risiko for systematiske skjevheter). Studiekvaliteten ble definert som høy, middels eller lav. I tillegg til å gjøre en totalvurdering av kvalitet for hver enkelt studie er det utført en vurdering av dokumentasjonsgrunnlaget for enkelte utfall/endepunkter. Dette har vi gjort ved hjelp av GRADE (Grades of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation).

En enkel helseøkonomisk analyse ble laget basert på kliniske effektstudier, annen litteratur om pasienters livskvalitet og ressursbruk samt data innhentet fra klinisk ekspertise. Analysen ble utført ved hjelp av en beslutningstremodell laget med programvaren TreeAge.

For å håndtere etiske problemstillinger har vi brukt en metode som går ut på å belyse et utvalg av 32 moralske spørsmål som gjør seg gjeldende ved helsetiltaksvurderinger. Det ble ikke identifisert litteratur som spesifikt omhandler etiske aspekter ved metylnaltrekson.

RESULTAT

Vi identifiserte to relevante randomiserte kontrollerte studier om effekt og sikkerhet av metylnaltrekson sammenlignet med placebo, med totalt 287 pasienter. Andel pasienter med respons på første dose, definert som avføring innen fire timer, viste at det var flere pasienter med avføring hos de som fikk metylnaltrekson sammenlignet med de som fikk placebo, RR 3,65 (2,30 – 5,80).

Andel pasienter med avføring innen fire timer, når legemiddelet gis gjentatte ganger var undersøkt i en av studiene. Den viste at flere pasienter i metylnaltreksongruppen hadde avføring innen fire timer, enten etter fire doser (dvs. to eller flere av de første fire dosene) eller etter syv doser (dvs. fire eller flere av de totalt syv dosene), enn i placebogruppen ($p < 0,001$).

Hvor lang tid det tok fra legemiddelet ble gitt til avføring fant sted var undersøkt i begge de inkluderte studiene. I alle sammenligningene var det kortere tid til avføring fant sted hos pasienter behandlet med metylnaltrekson sammenlignet med pasienter som fikk placebo ($p < 0,002$).

Sikkerhet av metylnaltrekson ved opioidindusert forstoppelse var undersøkt i begge de inkluderte studiene ved å undersøke bivirkninger og alvorlige bivirkninger. Dette ble fulgt opp både i den dobbeltblinde delen av studiene og i de åpne forlengelsene. I den dobbeltblinde perioden av studiene var magesmerter den vanligste bivirkningen hos pasienter behandlet med metylnaltrekson. Også flatulens, kvalme og svimmelhet så ut til å være koblet til metylnaltrekson, men hos en lavere andel av pasientene. Alvorlige bivirkninger knyttet til metylnaltrekson var i en av studienes åpne del muskelpasmer (en pasient) samt magesmerter og forverring av smerte (en pasient).

Vi anså at de viktigste effektmålene var hvorvidt metylnaltrekson ga høyere andel pasienter med avføring innen fire timer enn placebo etter første dose og om effekten holdt seg ved gjentatt dosering. Selv om effekten så ut til å være stor var den basert på relativt få pasienter og utfall. Dokumentasjonsgrunnlaget ble ved hjelp av GRADE derfor vurdert å være av middels kvalitet. Det tilsier at videre forskning sannsynligvis vil påvirke vår tillit til effektestimatet i betydelig grad, og kan endre effektestimatet

HELSEØKONOMI

Vår helseøkonomiske analyse er basert på en såkalt cost-utility modell der metylnaltrekson gitt i tillegg til tradisjonelle avføringsmidler sammenlignes med avføringsmidler alene. Modellens effektdata er hentet fra den dobbeltblinde perioden i det to inkluderte studiene, som er ekstrapolert til 4 måneder og som ligger til grunn for beregningen av symptomfri tid og kvalitetsjusterte leveår. Kun kostnader knyttet til metylnaltrekson samt kostnader for såkalt medikamentell redning er tatt med i modellen. Metylnaltrekson koster NOK 17369 for 4 måneders behandling mens placeboalternativet koster NOK 5163. Dette gir en merkostnad på NOK 12 206 for metylnaltreksonalternativet. Metylnaltrekson gir også 0,017 flere kvalitetsjusterte leveår (QALY). Dette svarer til en kostnadeffektbrøk (IKER) på NOK 718 000 per QALY. Dersom man velger å forholde seg til en terskel for kostnad per kvalitetsjusterte leveår/QALY, for eksempel NOK 500 000, kan vi ikke fastslå at metylnaltrekson gitt annenhver dag er kostnadeffektiv som adjuvant behandling for palliative kreftpasienter med forstoppelse. Vi må riktignok tolke dette resultatet med forsiktighet. Resultatet hviler på de forutsetningene vi gjør om parametrene i modellen. Resultatet fra enveis sensitivitetsanalysen viser at resultatet er svært følsomt overfor antagelsene vi gjør om livskvaliteten i tilstandene med og uten forstoppelse. Flere gode studier på effekt og sikkerhet av metylnaltrekson vil også kunne påvirke resultatet.

ETIKK

En samlet etisk vurdering tilsier at metylnaltrekson gir mulighet for behandling av legemiddelindusert forstoppelse, som kan være svært plagsomt for pasienter som tilhører en svært sårbar gruppe. I tillegg kan behandlingen lette hverdagen for personalet. Lav kostnadseffektivitet kan resultere i at ressurser trekkes fra andre pasientgrupper.

KONKLUSJON

Vår oppsummering antyder at metylnaltrekson er signifikant mer effektivt enn placebo på utfallsmålet respons innen 4 timer både ved første og senere doser. Også når det gjelder tid til avføring er metylnaltrekson signifikant bedre, rundt regnet halvparten av responderne opplever avføring innen en halv time etter at dosen er tatt. Fra et etisk perspektiv kan metylnaltrekson bidra til å gi pasienter i en svært vanskelig livssituasjon en bedre hverdag og lette arbeidet for personalet. Resultatet av vår helseøkonomiske analyse kan tyde på at metylnaltrekson ikke er særlig kostnadseffektivt, men resultatet må tolkes med forsiktighet siden dataene er usikre.

Key messages

Methylnaltrexone for Opioid-induced Constipation in Cancer Treatment

Background

Constipation is a condition with slow and incomplete bowel evacuation and a pathological increase in the digestive tract transit time. Constipation has a negative influence on the quality of life of cancer patients. The use of opioids is a frequent cause of non-obstructive constipation. The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services was asked by The Norwegian Directorate of Health to evaluate efficacy, safety, cost effectiveness and ethical aspects regarding use of methylnaltrexone as adjuvant treatment in patients with cancer in palliative care.

Methods

We searched for studies in several databases. Included studies were critically reviewed. The evidence base was evaluated using GRADE. A simple health economic model was developed using TreeAge software.

Results

- We identified two relevant randomised controlled trials which compared methylnaltrexone to placebo, with a total of 287 patients. Methylnaltrexone was significantly more effective in terms of response within 4 hours, both following the initial dose as well as repeated doses. In the double blind period abdominal pain was the most common adverse effect.
- We found a cost per quality adjusted life year of NOK 718 000. The sensitivity analyses showed that the results were particularly sensitive to the assumptions on quality of life, and the clinical evidence.
- Ethically methylnaltrexone makes it possible to treat vulnerable patients. The treatment can also ease the care for these patients. Low efficiency calls for prioritization.

Conclusions

Our review suggests that methylnaltrexone was more effective than placebo in terms of time to laxation. From an ethical point of view methylnaltrexone may contribute to help a vulnerable patient group and professionals in everyday care. Our health economic model nevertheless does not provide us with the grounds to conclude that the drug is cost-effective.

Executive summary

Methylnaltrexone for Opioid-induced Constipation in Cancer Treatment

BACKGROUND

Constipation is a condition with slow and incomplete bowel evacuation and a pathological increase in the digestive tract transit time. It is followed by symptoms such as a bloated stomach, pain, discomfort and pressure feeling. Constipation has a negative influence on the quality of life of cancer patients. The use of opioids is a frequent cause of non-obstructive constipation. According to the guidelines for palliative cancer care, constipation occurs in 50-60% of patients with advanced cancer. It is nevertheless not easy to estimate – in absolute terms – the number of patients suffering from opioid-induced constipation in Norway at any given time. If oral laxatives alone fail to provide relief, additional treatment with enemas or suppositories may be given. Should this not succeed, one may try methylnaltrexone (Relistor™), a peripheral opioid receptor antagonist derived from naltrexone. The introduction of the methyl group results in increased polarity and lower lipid solubility and thereby limits passage across the blood-brain barrier. It may thus selectively inhibit the opioid effects on the gastrointestinal system without reducing the pain-relieving effect.

METHODS

This report comprises a review of the literature on clinical efficacy and safety as well as a simple health economic model and a chapter on ethical aspects. We searched for studies in the following databases: The Cochrane Library, CRD, Ovid Medline and Embase. Two employees at the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services evaluated all titles, abstracts and later potentially relevant studies in full text, against the predetermined inclusion and exclusion criteria. Subsequently included studies were critically reviewed with the aid of a risk of bias checklist. In addition, the evidence base with regard to specific outcomes has been assessed using GRADE.

A simple health economic model was developed using TreeAge software based on clinical trials, literature on quality of life and resource use as well as information provided by clinical experts.

In order to handle ethical issues associated with methylnaltrexone treatment, or the lack thereof, we have employed a method which involves the discussion of a selected

number of moral questions (from a total of 32) which tend to be closely associated with health interventions. No specific literature pertaining to ethics and methyl-naltrexone was found.

RESULTS

We identified two relevant randomised controlled trials on the efficacy and safety of methyl-naltrexone compared to placebo, with a total of 287 patients. The proportion of patients responding following the initial dose, defined as defecation within four hours, was higher in the methyl-naltrexone group compared to placebo, RR 3,65 (2,30 – 5,80). The proportion of patients responding to subsequent doses (after two or more of the first four and after four or more of the total seven doses) was higher in the methyl-naltrexone group compared to placebo group ($p < 0,001$). Both studies investigated the time from dose administration to defecation. All comparisons showed that time elapsed was shorter in the methyl-naltrexone group compared to the placebo group ($p < 0,002$).

The safety of methyl-naltrexone in opioid-induced constipation was investigated through assessment of adverse events and serious adverse events. In the double-blind phase of the studies, abdominal pain was the most prevalent adverse event in the methyl-naltrexone group. Flatulence, nausea and dizziness were also apparently associated with the use of methyl-naltrexone, but for a lower proportion of patients. Serious adverse events related to methyl-naltrexone were in one of the studies' open-label extensions found to be muscular spasms (one patient) as well as abdominal pain reduction in the pain relieving opioid effect (one patient).

We considered the most important outcome measures to be those associated with whether methyl-naltrexone produced a higher proportion of patients with defecation within four hours than placebo after the initial dose and whether this effect was maintained following repeated doses. Even though the clinical efficacy associated with methyl-naltrexone seemed large, it was based on few patients and events. The evidence base was therefore deemed to be of medium quality. This entails that there is a possibility that future research will affect our confidence in these results significantly, and that future estimates may be different.

HEALTH ECONOMIC ANALYSIS

We made a cost-utility model where methyl-naltrexone, administered in addition to traditional laxatives, was compared to a regime of traditional laxatives alone. The models efficacy data were taken from the double-blind phase of the two included studies, extrapolated to 4 months and forming the basis for the calculation of symptom-free time and quality-adjusted life years. Only costs directly associated with methyl-naltrexone and rescue medication were included. Methyl-naltrexone costs NOK 17 369 for 120 days (4 months' treatment) whereas the placebo alternative costs NOK 5163, implying an incremental cost of NOK 12 206. Methyl-naltrexone also

provides an additional 0,017 quality-adjusted life years (QALYs). This represents an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of NOK 718 000 per QALY. If one were to prefer a cost-effectiveness threshold of NOK 500 000 per QALY gained, one could not claim that a regime of methylnaltrexone, administered every alternate day, would be cost-effective as an additional treatment for patients with advanced illness and opioid-induced constipation in palliative care. The results should nevertheless be interpreted with caution, given that it rests on the assumptions made. The sensitivity analyses showed that the results were particularly sensitive with regard to the assumptions on quality of life with and without constipation. More studies on efficacy and safety of methylnaltrexone might also have affected the results.

ETHICS

A comprehensive ethical review suggests that methylnaltrexone has the potential to relieve opioid-induced constipation in patients who belong to a particularly vulnerable group. The treatment may also help to alleviate the work burden on staff. Nevertheless, it may draw resources away from other patient groups.

CONCLUSION

Our review suggests that methylnaltrexone is significantly more effective than placebo in terms of the outcome measure response within 4 hours, both following the initial dose as well as repeated doses. The drug is also significantly better than placebo with regard to the time to defecation, approximately half the responders experienced defecation within half an hour after dose administration. From an ethical point of view methylnaltrexone may contribute to improving the day by day quality of life in a vulnerable group. Our health economic model nevertheless does not provide us with the grounds to conclude that the drug is cost-effective.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services summarizes and disseminates evidence concerning the effect of treatments, methods, and interventions in health services, in addition to monitoring health service quality. Our goal is to support good decision making in order to provide patients in Norway with the best possible care. The Centre is organized under The Directorate for Health and Social Affairs, but is scientifically and professionally independent. The Centre has no authority to develop health policy or responsibility to implement policies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services
PB 7004 St. Olavs plass
N-0130 Oslo, Norway
Telephone: +47 23 25 50 00
E-mail: post@kunnskapssenteret.no
Full report (pdf): www.kunnskapssenteret.no

Innhold

1-SIDE OPPSUMMERING	1
SAMMENDRAG	2
KEY MESSAGES	5
EXECUTIVE SUMMARY	6
INNHold	9
FORORD	10
PROBLEMSTILLING	11
INNLEDNING	12
METODE	15
RESULTAT	18
HELSEØKONOMI	23
ETIKK	39
DISKUSJON	42
KONKLUSJON	43
REFERANSER	44
VEDLEGG 1 - SØKESTRATEGIER	46
VEDLEGG 2 – INKLUDERTE STUDIER	48
VEDLEGG 3 - MODELLSTRUKTUR	51
VEDLEGG 4 – ENVEIS SENSITIVITETSANALYSE	52

Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i mars 2009 i oppdrag av Helsedirektoratet å undersøke effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet knyttet til bruk av metylnaltrekson mot opioidindusert forstoppelse i palliativ kreftbehandling. Resultatet av bestillingen foreligger i denne rapport, som kunnskapssoppsummering, helseøkonomisk analyse og etisk vurdering.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Espen Movik, forsker (prosjektleder) Kunnskapssenteret
- Tove Ringerike, forsker, Kunnskapssenteret
- Kristin Kamilla Linnestad, forsker, Kunnskapssenteret
- Bjørn Hofmann, etiker og professor, Kunnskapssenteret og Universitetet i Oslo
- Ingrid Harboe, forskningsbibliotekar, Kunnskapssenteret
- Marianne Klemp, forskningsleder, Kunnskapssenteret

I tillegg har vi fått bistand fra:

- Torbjørn Wisløff, forsker (statistiker), Kunnskapssenteret
- Jan Odgaard-Jensen, forsker (statistiker), Kunnskapssenteret

Interne fagfeller

- Lene K. Juvet, forsker, Kunnskapssenteret
- Kristian Samdal, helseøkonom, Kunnskapssenteret

Eksterne fagfeller

- Ulf E Kongsgaard, avdelingsoverlege og professor, Rikshospitalet-Radiumhospitalet/Universitetet i Oslo
- Grete Søbstad, spesialsykepleier, Seksjon for lindrende behandling, St. Olavs Hospital

Denne rapporten er ment å hjelpe beslutningstakere i helsetjenesten til å fatte velinformerte beslutninger som kan forbedre kvaliteten i helsetjenestene. I møte med den enkelte pasient må forskningsbasert dokumentasjon ses i sammenheng med andre relevante forhold, pasientenes behov og egne kliniske erfaringer.

Gro Jamtvedt
Avdelingsdirektør

Marianne Klemp
Forskningsleder

Espen Movik
Prosjektleder

Problemstilling

Hva er effekt, sikkerhet, kostnadseffektivitet og etiske utfordringer forbundet med bruk av metylnaltrekson som adjuvant behandling for forstoppelse hos pasienter i palliativ kreftbehandling?

Innledning

BAKGRUNN

Om forstoppelse

Forstoppelse er en tilstand hvis klassiske definisjon tilsier tre eller færre avføringer per uke (Ulf E. Kongsgaard, personlig meddelelse). Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell (1) beskriver tilstanden kort og godt som ”Sjelden avføring med subjektivt besvær”. En mer utfyllende definisjon er imidlertid gitt i gjeldende retningslinjer for palliasjon (lindrende behandling) i kreftomsorgen (2), samt i Jordhøy og medarbeidere 2006 (3), som følger: En tilstand med langsom og ufullstendig tømming av avføring og patologisk økning av passasjetiden gjennom fordøyelseskanalen (oroanal transittid >3,5 døgn). Dette blir fulgt av et eller flere symptomer som oppblåst mage, smerter, ubehag eller pressfølelse, spisevegring (anoreksi), kvalme og hodepine, og eventuelt paradoks diaré. Innvirkning på livskvalitet blir av eksperter på lindrende behandling ansett å være betydelig negativ (2-4). Forstoppelse kan forekomme både i obstruktiv og ikke-obstruktive former. Den obstruktive varianten innebærer blokkerende svulster i tarm eller bukhule, godartede strikturer (innsnevring) eller godartede avløpshinder i bekkenbunnområdet. Det er viktig med korrekt diagnostisering, da konservativ behandling antageligvis vil ha liten nytte ved obstruktiv (mekanisk) forstoppelse. Det er imidlertid behandling rettet mot den ikke-obstruktive typen forstoppelse vi har vurdert i denne rapporten.

Forstoppelse oppstår enten fordi tarminnholdet er seigt eller hardt, eller fordi tarmpassasjen er blokkert (4). Motilitet, sekresjon, sfinkter-funksjoner (lukkemuskel) og reflekser vil også ha betydning. Hos palliative pasienter forekommer forstoppelse ofte som følge av en kombinasjon av begge faktorer. Disse kan i sin tur ha sitt opphav i generelle forhold som lavt fysisk aktivitetsnivå eller redusert inntak av mat og drikke (3). Imidlertid er bruk av opioider, det vil si morfin eller morfinlignende stoffer, en hyppig årsak til ikke-obstruktiv forstoppelse. Tilstanden oppleves av pasientene som svært belastende (2;3).

Forekomst

Ifølge retningslinjene for palliasjon i kreftomsorgen (2) forekommer forstoppelse hos 50-60 % av pasientene med langtkommen kreftsykdom. Ahemdzaï og Boland (5) viser til en forekomst av forstoppelse på 52 % i en prospektiv kohort studie av pasienter med langt framskreden kreftsykdom, men refererer også til en studie med terminalt syke kreftpasienter behandlet med opioider, der forekomsten var 87 %. Forekomsten av forstoppelse blant palliative pasienter er høy (3;6). Det er imidlertid ikke lett å anslå i absolutte størrelser hvor mange pasienter som vil være plaget av opioidindusert forstoppelse i Norge, og vi har ikke funnet studier som angir forekomsten av tilstanden her i landet. Tall fra Kreftregisteret (7) viser at det var 10 366 kreftrelaterte dødsfall i Norge i 2006. Andelen med smerter øker etter hvert som kreftsykdommen skrider frem: 20–50 % ved diagnosetidspunktet til 75 % ved fremskredet kreftsykdom i følge Olsen og Ottesen (8), men omtrent halvparten av de som får kreft i Norge blir kurert, og vil kunne ha bruk for opioider i perioder. Olsen og Ottesen undersøkte opioidbruken blant norske pasienter i tidsrommet 1.1. 2004–31.8. 2005 og fant at det totalt ble forskrevet 5,7 millioner definerte døgndoser (DDD) av sterke opioider fordelt på 20 797 pasienter. Av dette ble 2,6 millioner DDD (46 %) forskrevet til 10 456 kreftpasienter. Forfatterne konkluderer med at sterke opioider sannsynligvis forskrives like ofte til pasienter med kreft som til pasienter uten, men også at det var stor fylkesvis variasjon i forskrivningen til kreftpasienter.

Behandling

Pasienter med fremskreden alvorlig sykdom har gjerne dårlig appetitt og dermed redusert næringsinntak, men man oppfordrer til å forsøke å øke væskeinntaket ved forstoppelse (3), samt å tilstrebe mest mulig fysisk aktivitet og gode toalettforhold. Pasienten får avføringsmidler, såkalte laksativer, og starter med et mykgjørende middel (polyetylenglykol eller laktulose) som kan kombineres med et peristaltikkstimulerende middel (bisakodyl eller natriumpikosulfat) ved behov (3). Pasienter i palliativ fase bør unngå volumøkende midler da disse krever stort væskeinntak.

Dersom ikke peroral behandling med avføringsmidler hjelper alene, kan man prøve å legge til rektale tiltak som klyster eller stikkpiller. I de nasjonale retningslinjene for palliasjon i kreftomsorgen står det å lese at "Behandling av manifest, refraktær forstoppelse krever ofte hospitalisering og intensiv tømning over flere dager. Belastende tønningsregimer tolereres ofte dårlig av pasienter i redusert allmenntilstand."

(2). Retningslinjene anbefaler at man fortsetter den forebyggende behandlingen mens man forsøker "retrograd tømning med gjentatte miniklyster med glycerol eller miniklyster/stikkpiller med bisacodyl." Det heter videre at man eventuelt kan vurdere såkalt "fullstendig rektalt lavage", altså skylling, med "temperert isontont saltvann i doser på 1-2 liter". Man bør også forsøke perorale tarmtønningsmidler som fosforal eller laxobon for å oppnå såkalt antegrad tømning. "Makrogol kan være et

godt alternativ for pasienter som klarer å drikke større væskemengder (4-8 poser makrogol løses i ½ -1 l vann)” heter det videre

METYLNALTREKSON

Metylnaltrekson (Relistor™) er en perifer opioidreseptorantagonist som i Norge har markedsføringstillatelse for indikasjonen:

”Behandling av opioidindusert forstoppelse hos pasienter med langtkommen sykdom som får palliativ behandling når respons på vanlig avførende behandling ikke har vært tilstrekkelig.” (9)

Metylnaltrekson er avledet fra opioidreseptorantagonisten naltrekson. Metylgruppen medfører økt polaritet, lavere lipidløselighet og dermed begrenset passasje gjennom blod-hjerne barrieren. Den kan dermed selektivt hemme opioidenes virkninger på mage/tarmsystemet uten å dempe den smertelindrende effekten (10;11). Metylnaltrekson er for tiden den eneste tilgjengelige perifere opioidantagonisten på det norske markedet.

Det er begrenset erfaring med metylnaltrekson i Norge. Kreftsenteret ved Ullevål Universitetssykehus var først ute med å anvende legemiddelet, og per mai 2009 har 10 pasienter ifølge spesialsykepleier Wenche Mohr fått legemiddelet, åtte av disse pasientene responderte raskt. Legemiddelet er imidlertid foreløpig ikke brukt som vedlikeholdsbehandling.

Metode

Vi har laget en rapport i henhold til Kunnskapssenterets metodebok. Den ferdige rapporten ble kvalitetsvurdert (fagfellevurdert) både internt i organisasjonen og av to eksternt oppnevnte eksperter på fagfeltet.

LITTERATURSØK

Vi søkte systematisk etter litteratur i følgende databaser:

- The Cochrane Library
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE Cochrane)
- Ovid MEDLINE
- Ovid EMBASE
- NHS EED

Søk etter studier ble utført 10. mars 2009. Vi la problemstillingen til grunn for utarbeiding av søkestrategi. Vi baserte oss på søk etter emneord og tekstord som metylnaltrexone, naltrexone og relistor. Ovid's filter for RCT og cost-/economics -studier ble benyttet. Forskningsbibliotekar Ingrid Harboe utførte samtlige søk. Den fullstendige søkestrategien er i vedlegg 1.

I tillegg ble referanselister i inkluderte studier og relevante nettsteder, som for eksempel MedNytt og NICE, hånd søkt etter relevante artikler.

INKLUSJONSKRITERIER

Populasjon:	Kreftpasienter med opioidindusert forstoppelse
Intervensjon:	Behandling med metylnaltrekson (Relistor)
Sammenligning:	Placebo, andre intervensjoner for å løse forstoppelse
Utfall:	I randomiserte kontrollerte studier: respons innen 4 timer, tid til avføring, bivirkninger Helseøkonomiske studier: symptomfri tid, livskvalitetsverdier og kostnader
Språk:	Engelskspråklige artikler, samt artikler med engelsk sammendrag. Skandinaviske artikler.

Studiedesign: Randomiserte kontrollerte studier, cost-effectiveness og cost-utility studier

ARTIKKELUTVALG

To prosjektmedarbeidere gikk gjennom alle unike titler identifisert i litteratursøket uavhengig av hverandre. Hvis minst én av prosjektmedarbeiderne vurderte en tittel eller sammendrag som relevant eller mulig relevant, ble artikkelen bestilt i fulltekst for videre vurdering. Artikkelen ble vurdert i henhold til de predefinerte inklusjonskriteriene. Uenighet ble avklart ved diskusjon.

To personer fra Kunnskapssenteret vurderte uavhengig av hverandre alle inkluderte studier kritisk med hensyn til kvalitet i form av risiko for systematiske skjevheter. Vurderingene finnes i vedlegg 2.

GRADERING AV DOKUMENTASJONGRUNNLAG

I tillegg til å gjøre en totalvurdering av kvalitet for hver studie er det mulig å gjøre vurdering av dokumentasjonsgrunnlaget for de enkelte utfall/endepunkter. Dette har vi gjort ved hjelp av GRADE (Grades of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation). Graderingen angir hvor stor tillit man kan feste til resultatene fra den tilgjengelige dokumentasjonen og gir dermed en indikasjon på om vi kan forvente at nye studier vil endre resultatene. I GRADE vurderer man studietype, studiekvalitet, konsistens, presisjon og direkthet (grad av samsvar mellom studiedeltakere, intervensjon og endepunkt i enkeltstudiene sammenliknet med de personer, tiltak og endepunkt vi egentlig er interessert i). Dette gjør at vi får følgende kategorier for kvalitet og pålitelighet til effektestimater:

Graderingskvalitet	Betydning
Høy	Det er svært usannsynlig at videre forskning vil kunne endre vår tillit til effektestimater
Middels	Det er sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimater i betydelig grad, og kan endre effektestimater
Lav	Det er svært sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimater i betydelig grad, og sannsynligvis vil endre det
Svært lav	Ethvert effektestimater er svært usikkert

I vedlegg 2 angir vi de sammenligninger og utfall vi har utført gradering på. Det er også tydeliggjort hvilke vurderinger vi har lagt til grunn og dermed hvilken kvalitet dokumentasjonsgrunnlaget har.

ANALYSE AV DATA

Resultatene fra de forhåndsdefinerte utfallene i de kliniske og helseøkonomiske studiene presenteres i tabell og tekst. Der det er resultater fra tilsvarende studier (pasienter, intervensjoner og utfall) slår vi dataene sammen til en felles analyse (meta-analyse). Der det ikke er mulig å slå sammen data presenterer vi dem enkeltvis.

HELSEØKONOMISK ANALYSE

En enkel helseøkonomisk analyse ble laget basert på kliniske effektstudier, annen litteratur om pasienters livskvalitet og ressursbruk samt data innhentet fra klinisk ekspertise. Analysen ble utført ved hjelp av en beslutningstre-modell laget med programvaren TreeAge (TreeAge Software Inc., Williamstown, MA). Resultatene blir presentert i tabell og tekst.

Resultat

KUNNSKAPSRUNNLAGET

Vi fant 99 unike titler i søket etter litteratur. Basert på tittel og/eller sammendrag vurderte vi 14 titler som mulig relevante. De ble bestilt i fulltekst og videre vurdert for relevans og for kvalitet. Vi endte med to randomiserte kontrollerte studier som oppfylte inklusjonskriteriene (tabell 1,(12;13)).

De aller fleste publikasjonene ble ekskludert fordi de ikke var randomiserte kontrollerte studier eller helseøkonomiske studier. I tillegg ble en del publikasjoner ekskludert fordi de inkluderte andre pasientgrupper enn terminale kreftpasienter.

Tabell 1. Inkluderte randomiserte studier

Studie	Antall pasienter	Behandling	Dobbelblind periode	Åpen behandling
Slatkin og medarbeidere, 2009 (12)	154 (47 og 55 MNTX, 52 placebo)	MNTX 0,15 mg/kg MNTX 0,3 mg/kg Placebo	1 dag	Inntil 4 måneder
Thomas og medarbeidere, 2008 (13)	133 (62 MNTX, 71 placebo)	MNTX 0,15 mg/kg Placebo Dosering annenhver dag. Mulig med doseøkning etter dag 8	14 dager	Inntil 3 måneder

MNTX: metylnaltrekson.

0,15 mg/kg angir dose per kg kroppsvekt på pasienten

Beskrivelse av de inkluderte randomiserte kontrollerte studiene

Vi identifiserte to randomiserte kontrollerte studier som sammenlignet metylnaltrekson med placebo hos pasienter med terminal sykdom og forstoppelse grunnet opioidbehandling. I den ene studien var andel pasienter med kreft ca. 60 % (13) mens det i den andre studien (12) var ca 80 % av pasientene som hadde kreft. I begge studiene var forventet levetid kort, fra en til seks måneder. Pasientene skulle ha

stått på stabile doser opioider i tre dager eller mer. De kunne fortsette med den behandlingen de allerede fikk for å forebygge forstoppelse. Studiene definerte forstoppelse som ingen klinisk signifikant avføring de siste 48 timer før studiestart og/eller mindre enn tre avføringer sist uke i kombinasjon med ingen klinisk signifikant avføring de siste 24 timene.

I studien utført av Slatkin og medarbeidere (12) ble 154 pasienter fordelt til behandling med metylnaltrekson i enten 0,15 mg/kg kroppsvekt eller 0,30 mg/kg kroppsvekt eller placebo. Pasientene fikk en dose legemiddel eller placebo og verken pasienten eller den som satte injeksjonen visste hva som ble gitt i den dobbeltblinde perioden. I den påfølgende delen av studien på 28 dager, og senere oppfølging inntil 3 måneder til, fikk alle metylnaltrekson ved behov. I studien utført av Thomas og medarbeidere (13) ble 133 pasienter fordelt til behandling med metylnaltrekson 0,15 mg/kg kroppsvekt eller placebo. Pasientene fikk behandling annenhver dag i 14 dager. Det var mulig å øke dosen etter 8 dager. Denne delen av studien ble utført slik at verken pasienten eller den som satte injeksjonen visste hva sprøyten inneholdt. Etter to uker kunne pasientene fortsette med åpen behandling med metylnaltrekson, dosering inntil hver 24. time i tre måneder. I den åpne delen av studien kunne dosen metylnaltrekson både dobles og halveres.

EFFEKT AV METYLNALTREKSON VED OPIOIDINDUSERT FORSTOPPELSE

Andel pasienter med avføring innen fire timer – første dose

Andel pasienter med respons på første dose med metylnaltrekson, definert som avføring innen fire timer, var målt i begge de inkluderte studiene (12;13). For samtlige sammenligninger var det flere pasienter med avføring innen fire timer hos de som fikk metylnaltrekson sammenlignet med de som fikk placebo (tab 2). Forskjellen var også gjeldende etter justering for baseline opioidbruk.

Tabell 2. Andel pasienter (95 % KI) med avføring innen fire timer etter første dose

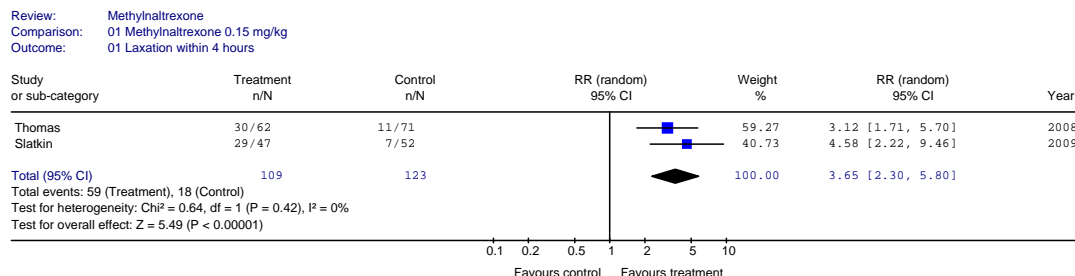
Studie	MNTX	PLACEBO	P-verdi
Slatkin (0,15 mg/kg)	61,7 % (47,8-75,6%)	13,5 % (4,2-22,7%)	P<0,0001
Slatkin (0,3 mg/kg)	58,2 % (45,1-71,2%)		P<0,0001
Thomas (0,15 mg/kg)	48 %	15 %	P<0,001

MNTX: metylnaltrekson. KI: konfidensintervall

0,15 og 0,3 mg/kg angir dose per kg kroppsvekt på pasienten

Vi har utført en metaanalyse over andel respondere på metylnaltrekson 0,15 mg/kg kroppsvekt sammenlignet med placebo i de to inkluderte studiene. Resultatet ble tydelig i favør av behandling med metylnaltrekson (figur 1).

Figur 1. Metaanalyse



Andel pasienter med avføring innen fire timer – gjentatt dosering

Andel pasienter med avføring innen fire timer, når legemiddelet gis gjentatte ganger er undersøkt av Thomas og medarbeidere (13). De viste at flere pasienter i metylnaltreksongruppen hadde avføring innen fire timer enten etter fire doser (dvs. to eller flere av de første fire dosene) eller etter syv doser (dvs. fire eller flere av de to-talt syv dosene) enn i placebogruppen (tab 3).

Det var mulig med doseøkning etter 4. dose metylnaltrekson eller placebo. En slik økning ble foretatt hos 20 i metylnaltreksongruppen og 21 i placebogruppen. Blant de med doseøkning var responsrate 15 % i metylnaltreksongruppen og 8 % i placebogruppen ved dose fire, mens den etter doseøkning (dose 5) var hhv 24 % og 7 %.

Tabell 3. Andel pasienter med avføring innen 4 timer ved gjentatt dosering

Studie	MNTX	PLACEBO	P-verdi	Kommentar
Thomas	52 %	8 %	P<0,001	Etter to eller flere doser av de første fire dosene
Thomas	39 %	6 %	P<0,001	Etter fire eller flere av de syv dosene

Thomas og medarbeidere rapporterte at blant de pasientene som gikk inn i den åpne forlengelsen av studien var responsraten mellom 45 % og 58 % hos de som fremdeles deltok i studien etter en, to og tre måneder av forlengelsen. I Slatkin og medarbeidere varierte responsen mellom 56 % og 64 % hos pasientene som var med i den åpne oppfølgingsperioden.

Tid til avføring

Hvor lang tid det tok fra legemiddelet ble gitt til avføring fant sted var undersøkt i begge de inkluderte studiene (12;13). I alle sammenligningene var det statistisk signifikant kortere tid til avføring fant sted hos pasienter behandlet med metylnaltrekson sammenlignet med pasienter som fikk placebo (tab 4).

I tillegg til å rapportere median tid til avføring for den samlede gruppen, rapporterte studiene tid til avføring hos pasienter definert som respondere (avføring skjedd i løpet av fire timer). Slatkin og medarbeidere rapporterte samlet for de som responderte på metylnaltrekson (begge dosekonsentrasjoner), at omtrent halvparten responderte innen 30 minutter. I studien utført av Thomas og medarbeidere ble det også rapportert at blant responderne på den første dose metylnaltrekson, så responderte omtrent halvparten innen 30 min.

Tabell 4. Median tid til avføring, alle pasienter

Studie	MNTX	PLACEBO	P-verdi	Kommentar
Slatkin (0,15 mg/kg)	1,10 t	>24 t	P<0,0001	
Slatkin (0,3 mg/kg)	0,8 t		P<0,0001	
Thomas (0,15 mg/kg)	6,3 t	>48 t	P<0,001	Første dose
Thomas			P<0,002	Kortest tid til avføring i MNTX-gruppen ved alle de 7 dosene gitt (rådata ikke oppgitt)

0,15 og 0,3 mg/kg angir dose per kg kroppsvekt på pasienten

SIKKERHET AV METYLNALTREKSON VED OPIOIDINDUSERT FORSTOPPELSE

Sikkerhet av metylnaltrekson ved opioidindusert forstoppelse var undersøkt i begge de inkluderte studiene (12;13) ved å undersøke bivirkninger og alvorlige bivirkninger. Dette ble fulgt opp både i den dobbeltblinde delen av studiene og i de åpne forlengelsene.

Thomas og medarbeidere rapporterte at 81 % av de som fikk metylnaltrekson og 80 % av de som fikk placebo opplevde en eller annen form for bivirkning i løpet av de 14 dagene den dobbeltblinde delen av studien pågikk. Andel pasienter med minst en alvorlig bivirkning var 17 % i metylnaltreksongruppen og 28 % i placebogruppen. Slatkin og medarbeidere, som kun hadde en dose som dobbeltblind periode, rapporterte at henholdsvis 48,1 %, 72,3 % og 80 % av pasientene behandlet med placebo,

0,15 mg/kg kroppsvekt metylnaltrekson og 0,3 mg/kg metylnaltrekson opplevde minst en bivirkning, mens ingen alvorlige bivirkninger oppsto i den dobbeltblinde perioden.

Slatkin og medarbeidere trakk frem at i den dobbeltblinde perioden av studien var magesmerter den vanligste bivirkningen hos pasienter behandlet med metylnaltrekson. Også flatulens, kvalme og svimmelhet så ut til å være koblet til metylnaltrekson, men hos en lavere andel av pasientene. Dette stemmer overens med resultatene fra studien utført av Thomas og medarbeidere.

Slatkin og medarbeidere rapporterte om tre alvorlige bivirkninger mulig knyttet til metylnaltrekson fra de åpne periodene i studien, en pasient med flushing, en med delirium og en med alvorlig diaré etterfulgt av dehydrering, kardiovaskulær kollaps og senere død. Thomas og medarbeidere rapporterte at de vanligste bivirkningene i den åpne fortsettelsesfasen av studien var magesmerter (30 %), progresjon av kreftsykdommen (24 %), kvalme (21 %) og oppkast (20 %). Alvorlige bivirkninger knyttet til metylnaltrekson var muskelspasmer (en pasient) samt magesmerter og forverring av smerte (en pasient).

GRADERING AV DOKUMENTASJONGRUNNLAGET

For å avgjøre hvilken tillit vi har til resultatene har vi benyttet GRADE.

Vi anså at de viktigste effektmålene var hvorvidt metylnaltrekson gir høyere andel pasienter med avføring innen fire timer enn placebo etter første dose og om effekten holdt seg ved gjentatt dosering. Selv om effekten ser ut til å være stor er det basert på relativt få pasienter og utfall. Graderingen viste at dokumentasjonsgrunnlaget var av middels kvalitet. Det vil si at videre forskning sannsynligvis vil påvirke vår tillit til effektestimater i betydelig grad, og kan endre effektestimater. En fullstendig fremstilling av vurderingene finnes i vedlegg 2.

Tabell 5. Vurdering av dokumentasjonsgrunnlaget for metylnaltrekson sammenlignet med placebo

Utfall	Antall studier (deltakere)	RR (95 % KI)	Kvalitet
Avføring innen 4t (første dose, MNTX 0,15 mg/kg)	2 (232)	3,65 (2,3 – 5,8)	Middels
Avføring innen 4t (etter ≥2 av 4 doser)	1 (133)	6,1 (2,7 – 13,6)	Middels
Avføring innen 4t (etter ≥4 av 7 doser)	1 (133)	6,9 (2,5 – 18,7)	Middels

Helseøkonomi

GENERELT OM HELSEØKONOMISKE EVALUERINGER

Hvorfor trenger vi helseøkonomiske analyser?

Det vil i virkeligheten alltid være knapphet på ressurser. Denne knappheten gjør seg også gjeldende i helsesektoren. Følgelig må man i det man planlegger et helsetiltak, vurdere tiltaket opp mot andre tiltak man kunne brukt de samme ressursene på (14). Økonomisk evaluering – prosessen med å sammenstille og sammenligne kostnader og gevinster ved alternative tiltak – kan være til hjelp når valget mellom tiltak gjøres.

Varianter av økonomiske evalueringer

Det finnes flere typer økonomiske evalueringer, hvis forskjell ligger i hvordan man velger å måle gevinster. I den mest utbredte formen, kostnad-effekt analyser, måler man disse i medisinske endepunkter (overlevelse etter 5 år, antall leveår vunnet, symptomfri tid, endringer på medisinske skalaer osv.).

I *cost-benefit analyser* forsøker man å uttrykke gevinsten i kroner og øre, slik at disse eventuelt kan sammenlignes med gevinsten på investeringer på andre områder, også utenfor helsesektoren.

I kostnadsminimeringsanalyser forutsetter man at gevinstene ved de sammenlignede tiltak er identiske, og at man derfor kan konsentrere seg om hvilket som er minst ressurskrevende eller ”billigst.”

I mange tilfeller, ikke minst i forbindelse med kroniske sykdommer er det ønskelig å måle gevinster både som endringer i helserelatert livskvalitet og overlevelse. Dette oppnår man i *cost-utility analyser*. De gjenstående leveår som en pasient kan forvente med bakgrunn i en helseintervensjon blir justert i forhold til den livskvalitet pasienten vil oppleve i denne perioden. Pasientens livskvalitet verdsettes ut fra en skala fra 0 (død) til 1 (helt frisk), som i teorien skal gjenspeile hennes preferanse for en gitt helsetilstand. Fordelen med denne typen analyser er at effekten av forskjellige intervensjoner kan måles med et felles endepunkt som både tar hensyn til tid og helseforbedring, nemlig kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Inkrementell kostnadseffektivitet (IKER)

Man må ofte vurdere et helsetiltak opp mot et annet, eller ta en beslutning om å endre omfanget av tiltaket i forhold til dagens nivå. Siden alternative helsetiltak gjerne innebærer bruk av de samme ressursene, er det *forskjellen* i kostnader og gevinster som følger av de alternative framgangsmåtene som først og fremst er av interesse (14). Derfor blir resultatene fra en økonomisk evaluering ofte uttrykt i form av en såkalt IKER – (engelsk ICER, incremental cost-effectiveness ratio). Denne er en brøk som forteller hvor mye man må betale per enhet ekstra gevinst som følge av at man velger et tiltak eller en framgangsmåte (intervensjon) framfor en annen (komparator). I en cost-utility analyse blir dermed denne kostnaden per vunnet QALY.

$$IKER = \frac{Kostnad_{intervensjon} - Kostnad_{komparator}}{Effekt_{intervensjon} - Effekt_{komparator}}$$

Resultatet kan klassifiseres i fire scenarioer:

- i) Lavere kostnad og høyere gevinst (negativ IKER) for tiltaket (intervensjon) sammenlignet med et alternativt tiltak (komparator)
- ii) Høyere kostnad, Høyere gevinst
- iii) Lavere kostnader, Lavere gevinst
- iv) Høyere kostnad, Lavere gevinst

Scenarioene i) og iv) innebærer entydige, men motsatte, konklusjoner. Scenario i) kan betraktes som svært attraktivt, mens scenario iv) ikke er det. Scenarioene ii) og iii) fortjener en nærmere undersøkelse. Scenario i) og iii) er ikke særlig relevant her, siden de fleste nye helseintervensjoner innebærer en høyere kostnad enn de som allerede er satt ut i livet. Scenario ii) fordrer en økonomisk evaluering, og samfunnet må da vurdere om kostnaden per ekstra oppnådde helsegevinst er innenfor det akseptable, eller en tenkt ”terskel” for betalingsvillighet.

METYLNALTREKSON I BEHANDLING AV OPIOIDINDUSERT FORSTOPPELSE HOS PALLIATIVE PASIENTER – EN ENKEL HELSEØKONOMISK MODELL

En helseøkonomisk modell er en forenklet representasjon av virkeligheten der helseeffekter og ressursbruk for alternative tiltak blir sammenlignet over en gitt periode. I vår forholdsvis enkle analyse sammenligner vi metylnaltrekson som behandling for opioidindusert forstoppelse hos pasienter i palliativ fase med fravær av slik behandling. Vi forutsetter at pasientene følger et grunnregime med avføringsmidler i begge behandlingsalternativer.

Vår analyse er av "cost-utility" varianten, og vårt primære endepunkt er følgelig kvalitetsjusterte leveår (QALYs). Da livskvalitet på dette feltet er et stort usikkerhetsmoment i analysen, har vi også valgt å beregne symptomfri levetid, det vil si tid uten forstoppelse. Betegnelsen "leveår" kan virke noe underlig i denne sammenheng da pasientene ofte bare har en forventet levetid på et par måneder, men den er brukt som en konvensjon, fordi den tillater sammenligninger av resultater på tvers av hel-seintervensjoner og sykdomsområder.

Bruk av effektdata

Som det framgår av gjennomgangen av effekt og sikkerhet tidligere i denne rapporten er det kun to randomiserte kliniske studier av metylnaltrekson sammenlignet med placebo. Den dobbeltblinde perioden i disse er på henholdsvis 14 dager (Thomas) og kun 1 dag (Slatkin). Begge har riktignok noen måneders åpen oppfølgingsfase, det vil si at alle pasientene, også dem som tidligere fikk placebo, får metylnaltrekson i en oppfølgingsperiode. Doseringsregimet varierer også noe i denne perioden. I begge studiene tas metylnaltrekson etter behov og vi vet ikke hvilken dose det er. Mangelen på kontrollgruppe og regelmessig dosering medfører at vi finner det lite hensiktsmessig å bruke data fra studienes open-label periode som inngangsdata i vår modell. Vi benytter derfor effektdata fra den dobbeltblinde perioden i de to inkluderte studiene og ekstrapolerer resultatene til 4 måneder.

For 14 dagers perioden i Thomas og medarbeidere rapporterer forfatterne tall for respons innen 4 timer for hver dose for begge behandlingsgrupper, annenhver dag over behandlingsperioden dvs. til sammen 7 doser. Det går frem av studien at respons innen 4 timer måles som andelen pasienter som opplever en såkalt "rescue-free laxation" innen 4 timer etter at dosen er gitt. Bruken av begrepet "rescue-free" tilsier at de som ikke responderer blir "reddet" og dermed kan regne med å bli kvitt sin forstoppelse, om enn senere og muligens på en mer ubehagelig måte. Hvor lang tid det tar før man setter i gang "rescue" står det ikke noe om i studien. Det ville være naturlig å oppfatte studien dit hen at dette ville forekomme umiddelbart etter passerte 4 timer etter doseinjeksjon. I teksten står det imidlertid følgende: "Patients could continue their baseline laxative regimen throughout the study and take rescue laxatives as needed, though not within 4 hours before or after receiving a dose of the study drug" (13). Siden man i tillegg opererer med et endepunkt kalt "rescue-free response within 24 hours" er det bare mulig å fastslå at noen blir "reddet" en eller annen gang i løpet av et tidsrom på mellom 4 og 24 timer etter at dose er satt. Vi har antatt det for vår modell.

Intervensjon og komparator

Metylnaltrekson blir benyttet som adjuvant behandling, det vil si at man legger til, snarere enn å erstatte, et legemiddel i behandlingen av forstoppelse. I de kliniske studiene er derfor et underliggende regime med avføringsmidler brukt i begge ar-

mer, i tillegg til metylnaltrekson i den ene armen og placebo i den andre. Anbefalt dosering er annenhver dag, men det er anledning til å administrere legemiddelet mindre hyppig, eller å gi to doser over to dager.

I en helseøkonomisk analyse må man imidlertid sammenligne den behandlingen med det som framstår som det naturlige alternativet i praksis. Dette kan selvfølgelig i mange tilfeller innebære at man ikke kan gi pasienten mer aktiv behandling, men i denne sammenheng er det ikke aktuelt å la pasienten forbli forstoppet. I studiene benytter man stikkpiller og klyster som "rescue laxative" for de pasientene som ikke oppnår "rescue-free" respons.

Modellstruktur

Vi har laget en Markov modell, en type modell der man følger en tenkt gruppe pasienter som passerer gjennom forskjellige stadier av sykdom og behandling over en bestemt periode. Denne perioden er inndelt i tidssykluser av lik varighet og pasientene vil i hver syklus fordele seg over forskjellige forhåndsdefinerte tilstander. Hver tilstand er forbundet med visse helseutfall og kostnader som blir evaluert for hele pasientgruppen ved tidsperiodens utløp. Sannsynlighetene for at pasienten i en gitt tilstand skal gå over til en annen tilstand, dø eller fortsette i samme tilstand (det siste var ikke aktuelt i vår modell) blir beregnet på grunnlag av kliniske data og kalles *overgangssannsynligheter*.

I vår modell ble tidshorisonten satt til 120 dager, ekstrapolert fra data for den dobbeltblindete perioden i studiene (data fra metaanalyse for første dose fra Slatkin og medarbeidere samt Thomas og medarbeidere, samt gjentagende doser fra Thomas og medarbeidere vektet etter gjenværende pasienter). Vi forutsatte at en dose metylnaltrekson eller placebo ble gitt annenhver dag. Sykluslengden ble satt til 1 dag (altså 2 sykluser per dosering), som medførte at en syklus ble repetert 120 ganger. I løpet av hver syklus kunne pasientene være inntil følgende tilstander

Inntak av dose: Her påløp legemiddelkostnadene (prisen på metylnaltrekson i modellalternativet for aktiv behandling, ingenting i alternativet for placebo). Ingen symptomfri tid, livskvalitetsgevinster eller tap tilkom her. Pasientene gikk fra denne tilstanden videre, enten til "Respons innen 4 timer", "Respons mellom 4 og 24 timer" eller "Redning".

Respons innen 4 timer: Andelen som responderte på medisinen går til denne tilstanden. Vi forutsatte at pasientene opplevde to dager med symptomfri tid og dertil hørende helsesrelatert livskvalitet. Ingen kostnader tilkom her. Etter at tiden i tilstander var over gikk pasientene tilbake til "start", det vil si til "Inntak av dose".

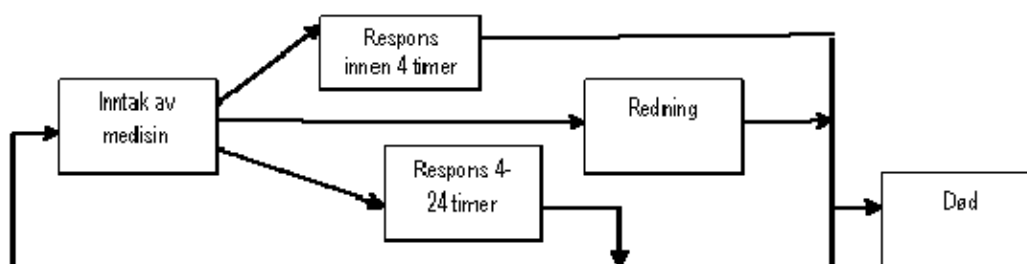
Respons mellom 4 og 24 timer: Andelen som responderte senere enn 4 timer, men i løpet av samme døgn som dosen er gitt går hit. Heller ikke i denne tilstanden la vi til noen kostnader. Vi forutsatte imidlertid at pasientene opplevde en gjennomsnittlig symptomfri tid på 1,5 dag, som er en halv dag mindre enn de gjorde i tilstanden ”Respons innen 4 timer”.

Redning: De som ikke responderer blir ”reddet” med klyster, stikkpiller eller en annen type avføringsmidler enn de har fått tidligere, evt. med en stor dose avføringsmidler. Kostnadene for dette kan variere avhengig av hva slags behandling som blir gitt, og ble lagt til i denne tilstanden. Selv om pasientene ikke responderte ville ”redningen”, selv om denne kunne medføre stort ubehag, sørge for at pasientene ikke hadde forstoppelse neste dag. Pasientene fikk derfor en dag symptomfri tid i denne tilstanden før man igjen gikk tilbake til ”Inntak av dose” tilstanden.

Død: En viss andel i hver behandlingsgruppe i studiene som modellen var basert på dør. Pasientene i denne tilstanden gikk dermed ut av modellen, men alle kostnader og gevinster (symptomfri tid, kvalitetsjustert tid) ble akkumulert fram til dødstidspunktet.

En grafisk representasjon av modellen er gitt i figur 1 nedenfor, mens selve beslutningstreet er gjengitt i vedlegg 3.

Figur 1 Modellstruktur



Overgangssannsynligheter

Overgangssannsynlighetene ble lagt inn i modellen som et intervall basert på data fra studiene (12;13). Respons innen 4 timer er beregnet som et veiet gjennomsnitt av resultatene fra metaanalysen for dag 1 og resultatene fra Thomas og medarbeidere for dag 3 til 14. Når det gjelder sannsynligheten for å dø er det et betydelig frafall i både behandlings- og placebogruppen i Thomas og medarbeidere, med henholdsvis 10 av 62 og 17 av 71 pasienter i løpet av den 14 dager lange dobbeltblinde perioden. Det er imidlertid relativt få som dør, henholdsvis 5 og 4 pasienter i hver gruppe. De

andre går ut av studien av andre årsaker, og får ikke lenger metylnaltrekson eller placebo. I praksis vil disse pasientene i vår tenkte kohort fortsatt få behandling for forstoppelse og vil pådra seg både kostnader og tid med redusert livskvalitet. Vi anså dem dermed som non-respondere i modellen. Vi har således bare beregnet overgangssannsynligheter med hensyn til å dø, og ikke for å forlate studien generelt. Dermed fikk vi en sannsynlighet for å dø i løpet av 14 dager i behandlingsgruppen på $5/62=0,081$ og i placebogruppen på $4/71=0,056$. Ved å beregne hazard rate og så tilbakeregne (se formel i vedlegg 3) oppnådde vi 2-dagers sannsynligheter på henholdsvis 0,011 og 0,008. Siden vi i dette tilfelle har forutsatt at sannsynligheten for å dø ikke blir påvirket av hvilken behandling som gis, har vi brukt intervallet mellom sannsynlighetene som estimat i begge behandlingsalternativ.

Tabell 6. Overgangssannsynligheter respons og død

Overgangssannsynlighet*	Intervallgrenser	metylnaltrekson	placebo
Daglig responsrate <4 timer	Nedre	0,37	0,07
	Mest sannsynlige	0,45**	0,11**
	Øvre	0,62	0,15
Daglig responsrate <24 timer	Nedre	0,55	0,29
	Mest sannsynlige	0,61	0,34
	Øvre	0,66	0,39
Responsrate mellom 4 og 24 t	Nedre	0,00	0,14
	Mest sannsynlige	0,16	0,23
	Øvre	0,29	0,32
Død	Nedre	0,04	0,04
	Mest sannsynlige	0,04	0,04
	Øvre	0,05	0,05

*Overgangssannsynligheter eller responsrater fra Slatkin og medarbeidere og Thomas og medarbeidere.

**Responsraten er framkommet som et veiet gjennomsnitt av resultatet fra metaanalysen for dag en og resultatet fra Thomas og medarbeidere for dag 3 til 14.

Livskvalitetsdata, kreft og forstoppelse

For at vi i vår modell skulle kunne beregne eventuelle endringer i kvalitetsjustert levetid på en mest mulig presis måte, burde vi ideelt sett hatt tilgang til preferansebaserte generiske livskvalitetsdata for palliative pasienter med og uten forstoppelse. Med et preferansebasert generisk livskvalitetsmål mener vi et instrument av typen EQ-5D, SF-6D eller 15D der pasientens totale helsetilstand blir kartlagt og kategorisert ved bruk av beskrivende spørsmål om fysisk og psykisk funksjon. Dette resulterer i at pasientens tilstand kan sammenfattes i en av flere mulige helseprofiler, som er gitt en verdi mellom 0 (død) og 1 (helt frisk) av et utvalg av den alminnelige befolkning. Slike preferansebaserte instrumenter er vanlige å benytte i økonomiske

analyser idet man tilstreber å reflektere befolkningens verdsetting av helseforbedringer. En sykdomsspesifikk skala kan beskrive en helsetilstand eller ett aspekt av en slik tilstand, men ikke verdsette den. Forskjellen blir fremhevet av Brazier og medarbeidere, (28) som viser til et eksempel der en mann som er dårlig til bens og bor i en bungalow vil verdsette sin nedsatte førlighet i bena på en annen måte enn en som bor i et hus med trapper.

Vi har ikke klart å finne slike data for vår aktuelle populasjon. Vi fant imidlertid en studie der pasientene hadde kreft, men ikke var i palliativ fase: Wilson og medarbeidere 2006 studerte hvilke faktorer som påvirker livskvaliteten til pasienter som har gjennomgått kirurgi for kolorektal kreft. To sykdomsspesifikke (EORTC QLQ-C30 med QLQ-CR38, FACT-C) og to generiske instrumenter (EQ-5D, SF-12) ble brukt til å måle helserelatert livskvalitet for hver av tilstandene seks uker etter kirurgisk inngrep. Inngrepet var ment som kurativ behandling mot kreften.

EQ-5D er et generisk instrument basert på fem dimensjoner som her er målt enten som en preferansebasert indeks med verdier mellom 0 og 1 bestemt av befolkningen som tidligere beskrevet (EQ-5D Index), eller målt av pasienten selv på en 0-100 visuell analog (VAS) skala. SF12 er en forkortet versjon av det generiske, men ikke preferansebaserte, spørreskjemaet SF-36. Den gir åtte subskårer hvorfra to mål på fysisk og mental helse kan utledes (SF12 PCS og SF12 MCS). I en av de åtte subskårene, nemlig global helse (SF12 GH), måler pasienten sin egen helse på en fempunktsskala. EORTC QLQ-C30 er et sykdomsspesifikt spørreskjema for kreft som brukes sammen med et skjema spesifikt for kolorektal kreft QLQ-CR38. De to spørreskjemaene gir 9 subskårer for funksjon, 16 symptomskårer samt en skår bestående av to deler der pasienten selv måler global helse (QLQ GH). FACT-C består av 4 subskårer som måler funksjon generelt og i tillegg en skår spesielt for kolorektal kreft. Disse fem subskårene sammen gir en samlet beskrivelse av livskvalitet (FACT-C Total).

Forstoppelse var en faktor som påvirket livskvaliteten i studien. Totalt 201 pasienter deltok i undersøkelsen. Ni av dem hadde moderat eller alvorlig forstoppelse. Skåringene med hver av de ulike instrumentene er rapportert i tabellen under, både tilstand med forstoppelse og uten. Tre av dem var basert på målinger gjort av pasienten selv (EQ-5D VAS, SF12 GH, QLQ GH) mens de øvrige fire i tabellen er basert på ”eksternt vektete indekser (externally weighted summary measures)”. Alle skåringene ble lineært transformert til en 0 til 100 skala, hvor høyere skår representerte høyere livskvalitet (unntatt EQ-5D Index som måles fra 0 til 1). Forstoppelse ga signifikant lavere livskvalitet når målingene var basert på pasienten selv (EQ-5D VAS, QLQ GH) og FACT-C Total, ikke ellers.

Tabell 7. Livskvalitetsdata fra Wilson og medarbeidere 2006

	EQ-5D Index	EQ-5D VAS	SF 12 GH	SF 12 PCS	SF12 MCS	QLQ GH	FACT.C Total
Pasienter uten forstoppelse	0.794	73.1	63.1	43	52.1	67.3	80.7
Pasienter med moderat til alvorlig forstoppelse	0.706	53.0	42.5	42.4	47.1	49.1	70.9

VAS= Visual Analog Scale, GH=Global health, PCS=physical component score, MCS=mental component score.

Vi anser at resultatet er beheftet med noe usikkerhet siden pasienter i den palliative fasen er ekskludert fra studien. Likevel, alle pasientene har kreft og vi er bare interessert i endringen i livskvalitet fra en tilstand med forstoppelse til en tilstand uten og til et slikt formål er resultatene fra studien verdifulle.

Tabell 8. Kreftpasienters livskvalitet i livets 3 siste måneder, Elmqvist og medarbeidere

Måned	1	2	3
Forstoppelse	34	39	35
Fysisk funksjon	403	33	23
Global helse	42	37	28

Livskvaliteten til pasienter i terminal fase er antageligvis vesentlig dårligere enn den pasientene i Wilson og medarbeidere opplever. Elmqvist og medarbeidere fulgte 116 kreftpasienter fra Sverige og Norge i de siste tre månedene av livet, og målte livskvaliteten deres ved hjelp av EORTC QLQ C-30 skjemaet, hvor også forstoppelse ble målt som et underpunkt.

Ferreira og medarbeidere (29) antydet i sin studie av 113 pasienter målt på EORTC C-30 QLQ en sammenheng mellom antall symptomer ved palliativ kreftbehandling og nivået på helse relatert livskvalitet. Imidlertid er det vanskelig å isolere effekten på generell livskvalitet av forstoppelse alene. En studie som kanskje kan nyttes til dette er Schmier og medarbeidere (30), som undersøkte livskvalitet til opioidbehandlede pasienter med og uten kreft. Livskvalitetsinstrumentene som ble benyttet var dog ikke preferansebaserte (SF-36 og EORTC QLQ C30). Livskvalitet ble i studien målt over en 14-dagers periode og koblet til hvordan opioider ble administrert (oralt/plaster), smertevarighet og bivirkning. For forstoppelse var livskvaliteten 0,57 og 0,53 for alvorlig forstoppelse og 0,88 og 0,85 for ingen bivirkninger med henholdsvis oral og plaster-administrasjon av opioider.

Selv om vi ideelt sett bør bruke preferansebasert livskvalitetsdata i økonomiske evalueringer kan vi ikke desto mindre stille spørsmålstegn ved følsomheten til de generiske instrumentene når det gjelder å avdekke forskjellen mellom terminal kreft med og uten forstoppelse. Det kunne derfor være nyttig å sammenholde tallene fra Wilson og medarbeidere med resultater fra studier som kun ser på livskvaliteten til ellers friske pasienter med og uten forstoppelse. Vi fant imidlertid bare en aktuell studie, Guest og medarbeidere fra Storbritannia. I denne vurderte man behandling av macrogol eller lactulose til pasienter med kronisk forstoppelse. Livskvalitetsdata anvendt i studien ble innhentet ved å intervju et utvalg (n=308) av den alminnelige befolkning i Storbritannia ved hjelp av den såkalte standard gamble metoden. Denne innebærer at man blir gitt et hypotetisk valg mellom en bestemt helsetilstand og et alternativ der en operasjon kan gjøre pasienten helt frisk, men det også er en sjanse for å dø. Trekker man fra risikonivået der man er likeglad med hensyn til eksisterende helsetilstand og operasjonen fra en, får man livskvaliteten. Dataene fra Guest og medarbeidere var som følger:

Tabell 9. Livskvalitetsvekter fra Guest og medarbeidere 2006

Tilstand	Livskvalitetsvekter		
	Gjennomsnitt	KI nedre	KI øvre
med forstoppelsessymptomer	0,74	0,71	0,75
med forstoppelse, men "well managed"	0,9	0,88	0,93
vellykket behandling	1		

Symptomfri tid og livskvalitetsdata brukt i modellen

På bakgrunn av studier om livskvalitet beskrevet ovenfor fant vi det vanskelig å fastslå hva gjennomsnittlig livskvalitet for vår pasientpopulasjon ville være med og uten forstoppelse. I vår helseøkonomiske modell var det imidlertid *differansen* mellom disse nivåene som ville være utslagsgivende. Vi har antatt en forskjell på livskvaliteten med og uten forstoppelse til å ligge på 0,3, som er den maksimale differansen beskrevet i Guest (15) og medarbeidere, men siden usikkerheten er såpass stor har vi variert denne fra 0,1 til 0,4 i vår probabilistiske sensitivitetsanalyse. Vi har også på bakgrunn av dette valgt å beregne symptomfri tid, definert som den tiden pasienten ikke er plaget med forstoppelse. Denne vil variere avhengig av når pasienten oppnår respons, og våre forutsetninger var som følger:

Respons innen 4 timer: 1,83 – 2 dager med symptomfri tid

Respons mellom 4 og 24 timer: 1-1,82 dager med symptomfri tid

Redning: Ingen symptomfri tid

Vi har beregnet kvalitetsjusterte leveår ved å multiplisere livskvalitet uten forstoppelse med symptomfri tid og så legge til øvrig tid multiplisert med livskvaliteten for forstoppelse.

Anslag på symptomfri tid og livskvalitetsverdier samt spredningen i disse variablene er vist i tabellen nedenfor.

Tabell 10. Overgangssannsynligheter, symptomfri tid og livskvalitetsvekter

Spesifikasjon	nedre	mest sannsynlig	øvre	Kommentar
Symptomfri tid, respons innen 4 timer, dager	1,83	1,92	2	Beregnet utfra 48 timer
Symptomfri tid, respons 4-24 timer	1	1,42	1,83	Beregnet utfra 48 timer
Livskvalitet uten forstoppelse	0,7	0,9	1	
Livskvalitet med forstoppelse	0,5	0,6	0,7	

KOSTNADER

Kostnader per dose metylnaltrekson

Kostnaden for metylnaltrekson ble beregnet på grunnlag av Statens legemiddelverk sin prisdatabase per april 2009. Siden Thomas og medarbeidere også omfattet en doseøkning for en viss gruppe pasienter ble det lagt inn en spredning av kostnadene i modellen (se tabell 13).

Tabell 11. Legemiddelpriser (i NOK) metylnaltrekson

Legemiddel	Antall	Maks AIP	Maks AUP	AUP per dose
Relistor 12 mg	1 x 0,6 ml	227,01	332,30	332,30
Relistor 12 mg	7 x 0,6 ml	1 589,06	2 120,00	302,90

AIP:Apotekenes innkjøpspris, AUP: Apotekenes utsalgpris

Kostnader forbundet med redning

I studien til Thomas og medarbeidere ble det benyttet klyster og stikkpiller, men i klinisk praksis kan man også benytte peroralt avføringsmidler, enten ved doseøkning eller skifte mellom ulike avføringsmidler. Vi har ingen informasjon om fordelingen av bruken av disse midlene innenfor palliativ behandling, og har derfor be-

regnet et aritmetisk gjennomsnitt på bakgrunn av prisene og lagt inn spredningen i en triangulær fordeling i modellen for å fange opp usikkerheten (tab 10).

Tabell 12. Legemiddelpriser for avføringsmidler

Preparatnavn	Pakningspris	Døgndose	AUP pris per døgn, NOK
Duphalac	1liter, 156 kr	15ml x2, 20ml x2 eller 25 ml x2	5-8
Laxoberal	30 ml, 7,5mg/ml , 91 kr	10 dråper (5 mg natriumpikosulfat)	2
Dulcolax, tablett	100 stk, 91 kr	2-4 tabletter	2 - 3,5
Dulcolax, stikkpille	50 stk, 161 kr	1-2 stikkpiller	3-6
Microlax Mc Neil	12 stk x 5ml, 164 kr	1 klyster	13,5
Flytende parafin	500 ml, 203 kr	15 ml (1spiseskje) 1-3 ganger daglig	6-18
Phosphoral	2 x 45 ml, 403 kr	2 x 45 ml	403
Klyx	10 x 240 ml, 905 kr	240 ml	90,5
Laxabon	4stk poser, 375 kr	4 poser	375
Movicol	100 stk poser, 386 kr	8 poser	31

Kilde preparatnavn og pakningspriser: Vitus apotek Domus & Medicus, mai 2009.

Kilde døgndose: Felleskatalogen

Tabell 13. Anslag på kostnader

Spesifikasjon	nedre	mest sannsynlig	øvre	Kommentar
Kostnader per dose metylnaltrekson NOK	302,9	316,9	330,8	Dobbeltt dose for 32 % av pasientene ved 2 av 7 doser
Kostnader per dose redning, NOK	2	94,1	403	

Andre kostnader som kunne forventes å oppstå under behandlingen av forstoppelse i palliativ fase ble ikke inkludert da vi forutsatte at disse er like i begge behandlingsalternativene.

RESULTAT

Baseline resultater

Vi har lagt inn sannsynlighetsfordelinger til alle parametrene i modellen. Det mest sannsynlige resultatet når alle parametre varierer i tråd med sine fordelinger er at behandlingsalternativet med metylnaltrekson koster NOK 17 369 for 120 dagers (4 måneders behandling) mens placebo koster NOK 5 163. Dette ga en merkostnad på NOK 12 206 for metylnaltrekson-alternativet. Metylnaltrekson gir også 0,017 flere

kvalitetsjusterte leveår (QALY). Dette svarte til en kostnadeffektbrøk eller IKER på NOK 718 000 per QALY, som betyr en kostnad på 718 000 kroner per vunnet QALY med metylnaltrekson vurdert i forhold til alternativet.

Metylnaltrekson ga 47 symptomfrie dager mot alternativet som gir 23, dvs. en mer-effekt på 24 dager. Kostnaden for å oppnå en ekstra symptomfri dag med dette alternativet blir således NOK 509 (merkostnaden dividert med mereffekten på 24 dager).

Tabell 14. Baseline resultater

Merkostnad	Mereffekt (ekstra QALY: kvalitetsjusterte leveår)	Mereffekt (ekstra symptomfrie dager)	Kostnad per ekstra QALY	Kostnad per ekstra symptomfri dag
12 206	0,017	24	718 000	509

Sensitivitetsanalyser

For å si noe om variasjon i resultatene når parametrene i modellen varierte, gjorde vi en enveis sensitivitetsanalyse og en probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA). I enveis sensitivitetsanalysen varierte vi alle parametre i modellen (en av gangen) for å se hvilke som hadde stor innvirkning på resultatet eller kostnad-effektbrøken (IKER'en). I den probabilistiske sensitivitetsanalysen (PSA) derimot, lot vi alle parametre i modellen variere simultant i henhold til sine fordelinger og trakk så 10 000 ganger med tilbakelegging fra de antatte fordelingene.

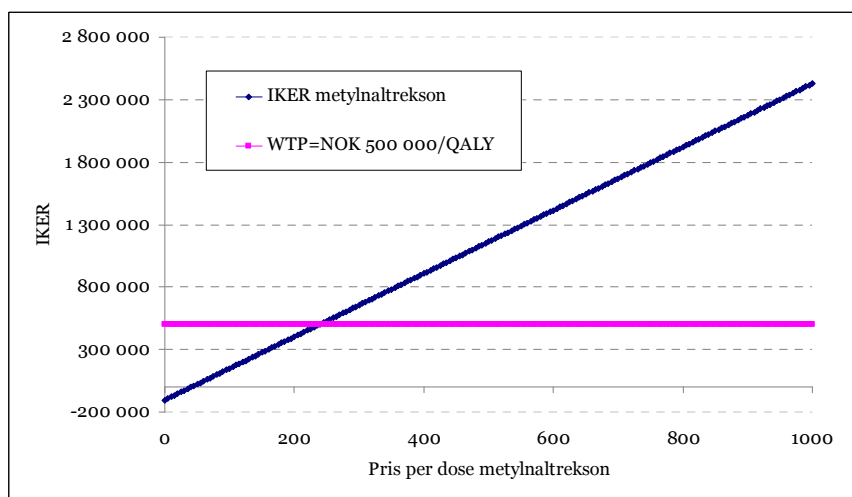
Enveis sensitivitetsanalyse

Resultatene fra enveis sensitivitetsanalysen finnes i vedlegg 4. Analysen viser at spesielt forskjell i livskvalitet mellom forstoppet tilstand og ikke har innvirkning på kostnadeffektbrøken (IKER), dvs kostnad per QALY. Når forskjellen i livskvalitetsvekten mellom forstoppelse og ikke varierer mellom 0,1 og 0,4 (tilsvarer at livskvalitetsvekten for ikke forstoppet tilstand varierer mellom 0,7 og 1 mens livskvaliteten i forstoppet tilstand er konstant på 0,6), vil IKER variere mellom NOK 1 862 000 (når forskjell i livskvalitet er 0,1) og NOK 465 000 (når forskjellen er 0,4). Når respons på metylnaltrekson innen 4 timer varierer mellom 0,37 og 0,62 vil IKER variere mellom NOK 1 145 000 og NOK 445 000. Når kostnaden for redning varierer fra NOK 2 til 403 (jf tabell over medisinkostnader), vil IKER variere fra NOK 801 000 til 550 000 kroner per QALY og når respons på metylnaltrekson mellom 4 og 24 timer varierer i intervallet (0, 0,29), varierer IKER i intervallet (922 000, 556 000). Respons mellom 4 og 24 timer med placebo varierer mellom 0,14 og 0,32 som gir en variasjon i IKER i området (546 000, 933 000). Resultatet er mindre følsomt overfor endringer i de øvrige variablene.

Effekt av endring i pris på metylnaltrekson

En enveis sensitivitetsanalyse av effekten av endringer i prisen på en dose metylnaltrekson viste at prisen må være på maksimalt 235 kroner (AUP) per dose for at IKER skal komme under en terskel (betalingsvillighet per vunnet kvalitetsjusterte leveår) på NOK 500 000 som vist i figur 2.

Figur 2. Effekt på IKER av endring av pris på en dose metylnaltrekson



Effekt av endring i doseringsregime

Vi utførte også en enkel analyse av endringer i doseringsregimet basert på forutsetninger om at pasientene oppnådde én (tre dagers intervall mellom doseringene) eller to (4 dagers intervall mellom doseringene) ekstra dag(er) med en livskvalitet tilsvarende ikke-forstoppet. Dette forekom uavhengig av om de responderte innen 4 timer, 24 timer eller ble ”reddet”. Syklusene ble dermed forlenget, mens modellens løpetid på 120 dager ble holdt konstant. Som vist i tabell 15 nedenfor fører dette til kostnadseffektivitetsbrøker på henholdsvis ca. 465 000 og 362 000 for doseringsintervall på henholdsvis 3 og 4 dager.

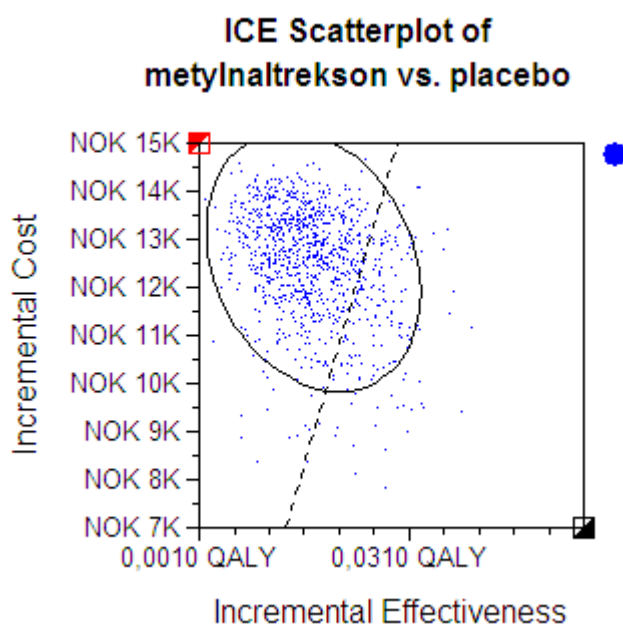
Tabell 15. Effekt av endring i doseringsfrekvens

Doseringsfrekvens	Merkostnad	Mereffekt (QALY)	IKER
2. hver dag	12 206	0,017	718 000
3. hver dag	8 837	0,019	465 000
4. hver dag	6 881	0,019	362 000

Probabilistiske sensitivitetsanalyser

Scatterplottet (figur 3) viser utfallene til kostnadseffektbrøken (IKER) når vi har trukket 10 000 ganger med tilbakelegging fra de antatte fordelingene. Hver prikk er en mulig verdi som kostnadseffektbrøken kan anta. Vi har i denne analysen antatt at samfunnet er villig til å betale 500 000 per kvalitetsjusterte leveår. Betalingsviljen vises som den diagonale linjen på plottet.

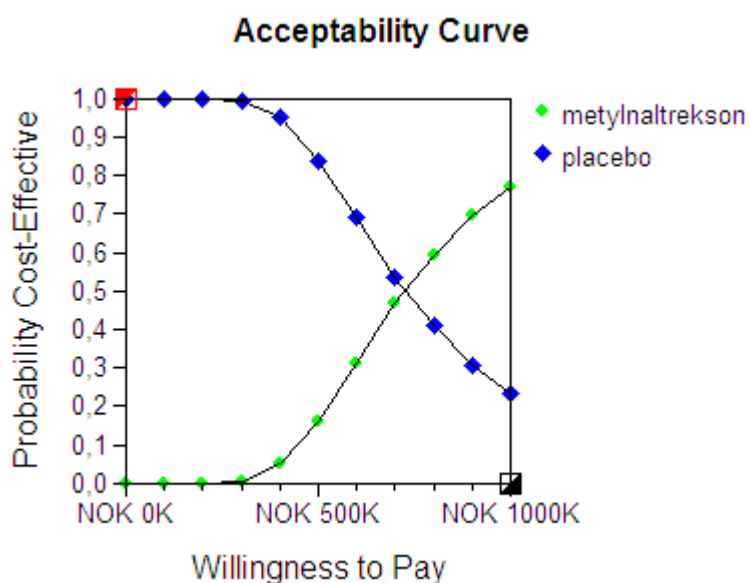
Figur 3. Spredningsdiagram over merkostnader og mereffekter av metylnaltrekson i forhold til placebo



Fra spredningsdiagrammet kan vi slutte (med hjelp av tekstrapporten til spredningsdiagrammet) at: Sannsynligheten for at metylnaltrekson var dyrere og bedre enn placeboalternativet, og at kostnaden per QALY ligger under grensen på 500 000 er 16 %. Sannsynligheten for at metylnaltrekson er dyrere og bedre enn placeboalternativet, men at kostnaden per QALY ligger over grensen på 500 000 er 84 %.

Under har vi sett på hvor sannsynlig det er at hver av behandlingene er kostnadseffektive når betalingsviljen for en QALY varierer fra NOK 0 til 1 000 000 per QALY.

Figur 4. Akseptabilitetskurve



Figur 4 viser at for en betalingsvilje på mellom NOK 0 og 300 000 er det 100 % sannsynlig at placebo-alternativet er det mest kostnadseffektive valget. Hvis betalingsviljen er NOK 500 000 per QALY, vil placebo eller standard behandling være det mest kostnadseffektive valget i 85 % av tilfellene, mens metylnaltrekson vil være kostnadseffektivt i 15 % av tilfellene. For en betalingsvilje på NOK 700 000-750 000 er det like sannsynlig at de to behandlingsregimene er kostnadseffektive. For enhver betalingsvilje over dette vil metylnaltrekson alternativet ha størst sannsynlighet for å være kostnadseffektivt.

Det kurven forteller oss er at hvis man velger behandling med metylnaltrekson har man ut fra våre antagelser og modell implisitt valgt å enten betale mer enn 700 000 NOK per QALY eller akseptere at det er lite sannsynlig at beslutningen er kostnadseffektiv.

Variable som ikke er undersøkt

Det er en del faktorer som ikke ble undersøkt i vår modell, men som kan ha betydning for kostnadseffektiviteten i klinisk praksis:

Endring av livskvalitet ved redning. Modellen holdt livskvalitetsverdien konstant (tilsvarende forstoppelse) selv om pasienten blir "reddet". Noen reduksjon av livskvalitet som følge av ubehag forbundet med selve redningsprosedyren har vi heller ikke foretatt.

Bivirkninger: Grunnet manglende data har vi ikke modellert effekter på livskvalitet og kostnader som følge av bivirkninger.

Kirurgiske inngrep: Slike inngrep er sannsynligvis både ubehagelig for pasienten og kostnadskrevende. Vi har imidlertid ikke informasjon fra studiene til å kunne modellere eventuell effekt av metylnaltrekson på dette.

OPPSUMMERING AV RESULTATER

Det mest sannsynlige resultatet fra vår helseøkonomiske modell, baseline resultatet, er at behandlingsalternativet med metylnaltrekson koster NOK 17 369 per pasient over en 4-måneders periode, mens placebo-alternativet koster NOK 5163. Dette gir en merkostnad på NOK 12 206 for behandling med metylnaltrekson. Metylnaltrekson gir også 24 flere symptomfrie dager per pasient over 4 måneder, og 0,017 flere kvalitetsjusterte leveår (QALY). Dette svarer til en kostnadseffektbrøk (IKER) på NOK 718 000 per vunnet QALY med metylnaltrekson i forhold til alternativet.

Dersom man velger å forholde seg til en terskel for kostnad per kvalitetsjusterte leveår/QALY, for eksempel NOK 500 000 (for tverrsektorielle tiltak som det redegjøres for i en rapport fra Helsedirektoratet (17)), kan vi ikke fastslå at metylnaltrekson gitt annenhver dag er kostnadseffektiv behandling for pasienter med forstoppelse i den palliative fasen. Det bør legges til at en slik terskel ikke på noen måte er offisiell i Norge. Nord (18) og Dolan & Olsen (19) påpeker dessuten at det kan være etiske grunner til å vektlegge helseforbedringer ved alvorlig sykdom høyere enn tilsvarende forbedringer ved mindre alvorlig sykdom. Alvorlighetsgrad av sykdom har ikke vært diskutert i vår helseøkonomiske modell, men er opp til beslutningstager å vurdere.

Vi har i analysen vår sett på hva resultatet blir med hensyn på kostnadseffektivitet når betalingsviljen per QALY varierer fra NOK 0 til 1 000 000. Resultatene viser at dersom betalingsvilligheten er 500 000 per QALY, vil placeboalternativet representere det mest kostnadseffektive valget i 85 % av tilfellene eller simuleringene. Man må være villig til å betale i overkant av NOK 700 000 per QALY, eller mer, for at metylnaltrekson mest sannsynlig skal være det mest kostnadseffektive valget.

Vi må riktignok tolke dette resultatet med forsiktighet. Resultatet hviler på de forutsetningene vi gjør om parametrene i modellen. Resultatet fra enveis sensitivitetsanalysen viser bl.a. at resultatet er veldig følsomt overfor antagelsene vi gjør om livskvaliteten i tilstandene med og uten forstoppelse. Varierer vi forskjellen i livskvalitet uten forstoppelse og med fra 0,1 til 0,4, vil kostnad per QALY variere på mellom NOK 1 860 000 og 465 000.

Så lenge det er så stor usikkerhet knyttet til hva livskvaliteten er med og uten forstoppelse er det nødvendig å forske mer på dette før man kan si noe sikrere om kostnadseffektiviteten av metylnaltrekson. Dersom det kommer flere studier på effekt og sikkerhet av metylnaltrekson vil det også kunne påvirke konklusjonen om kostnadseffektiviteten av medikamentet.

Etikk

ETISKE UTFORDRINGER VED BEHANDLING MED METYLNALTREKSON

Metode

Dette kapitlet følger en metodikk som er utviklet for å håndtere etiske problemstillinger i vurderinger av tiltak i helsetjenesten. Metoden går ut på å belyse (et utvalg av 32) moralske spørsmål som gjør seg gjeldende ved helsetiltaksvurderinger, og er nærmere beskrevet andre steder (20-23). Det ble ikke identifisert litteratur som spesifikt omhandler etiske aspekter ved metylnaltrekson.

Hva gjør helsetiltaket spesielt moralsk utfordrende?

Pasientene befinner seg i avslutningen av livet, ofte med en rekke plager. Opioidindusert forstoppelse er en iatrogen tilstand. Det er en utilsiktet bivirkning av smertebehandling av pasienter med langtkommen sykdom som får palliativ behandling.

De studiene som er inkludert i denne rapporten viser at metylnaltrekson har en dokumentert effekt på avføring innen fire timer, men at behandlingen er forholdsvis dyr. Det gir vanskelige prioriteringsmessige avveininger (se nedenfor).

Berørte parter

Pasienter med langtkommen sykdom som får palliativ behandling, tilhører en sårbar gruppe som tradisjonelt ikke har vært særlig synlige eller sterke med hensyn på å kreve behandling.

Behandlingsteam er berørt både med hensyn på å hjelpe pasienten med plager og i forhold til å kunne planlegge arbeidsrutiner. Med bruk av metylnaltrekson blir hverdagen mer forutsigbar.

Andre pasienter og pasientgrupper er involvert dersom behandlingen trekker ressurser fra disse.

Hva er problemet som helsetiltaket skal løse? Hvem definerer problemet og løsningsalternativer?

Problemet er opioidindusert forstoppelse som følge av smertebehandling. Problemet er definert av pasienten, som opplever forstoppelse og ubehag (2;3), men også av

pleiepersonell ut fra ønske om gode funksjoner i mage og tarm, samt gode rutiner for oppfølging. Utfallene er definert av behandlingsapparatet (se nedenfor).

Hva er de moralsk relevante konsekvensene av å ta i bruk helsetiltaket?

Den intenderte effekten av metylnaltrekson er å løse opp forstoppelse og derved bedre livskvaliteten til pasienten. I tilfeller der bivirkningene (magesmerter, kvalme, oppkast, svimmelhet og muskelspasmer) er fremtredende reduseres forholdet mellom nytte og belastning. Tiltaket kan utilsiktet fjerne ressurser fra andre pasienter og pasientgrupper (skjult prioritering).

Finnes alternativer?

Alternativ smertebehandling vil kunne redusere opioidindusert forstoppelse, men for enkelte vil det ikke være mange alternativer til opioidbehandling.

Som nevnt tidligere i rapporten finnes det alternativer til behandlingen av forstoppelse. Noen av disse (klyster, stikkpiller og fysisk fjerning) kan oppleves ubehagelig og intervensjonerende av pasienten, og mer arbeidskrevende for personalet.

Utfordrer innføring eller bruk av helsetiltaket pasientenes autonomi, deres integritet, verdighet eller deres (menneske)rettigheter?

Enkelte av pasientene kan ha redusert selvbestemmelsesevne på grunn av smerter, medisinerings eller at de er i en svært vanskelig situasjon (sjokk). Det betyr at de ikke kan gi samtykke til behandlingen.

Mange kan synes det truer deres integritet og verdighet å måtte ha (fysisk) hjelp til avføring. Metylnaltrekson kan derfor bidra til å øke integritet og følelsen av menneskeverd.

Kan helsetiltaket skade pasienten?

Enkelte bivirkninger er identifisert, så som magesmerter, kvalme, forverring av ”malignant neoplasm”, oppkast, kvalme og muskelspasmer.

Har helsetiltakets symbolske verdi noen moralsk relevans?

Pasienter med korte leveutsikter har tradisjonelt hatt lav status og prioritet. Dette er i ferd med å endre seg.

Er det moralsk relevante spørsmål knyttet til valg av endepunkter i den metodiske vurderingen?

Utfallene valgt i de inkluderte studiene (avføring innen fire timer) er behandlingssentrerte. Mer pasientsentrerte utfall, som symptomfrie dager og livskvalitet, ville gi nyttig og viktig kunnskap om pasienters preferanser.

Hvilke interesser har de som bruker helsetiltaket?

Helsepersonell har god nytte av tiltaket i form av effektiv behandling av forstoppelse, forutsigbarhet og redusert bruk av alternativer, som klyster, stikkpiller og fysisk fjerning av avføring.

Hvordan påvirker implementering og bruk av helsetiltaket fordelingen av helsetjenester?

Mens pasientgruppen tilfredsstillter prioriteringsforskriftens krav om alvorlighetsgrad og effektiv behandling, viser rapporten at behandling av forstoppelse med metylnaltrekson har lav kostnadseffektivitet. Det vil si at behandling med metylnaltrekson kan fjerne ressurser fra andre pasientgrupper.

Samlet sett gir metylnaltrekson mulighet for behandling av legemiddelindusert forstoppelse, som kan være svært plagsomt for pasienter som tilhører en svært sårbar gruppe. Behandlingen kan lette hverdagen for personalet og kunnskapen er behandlerorientert, ved at studiene undersøker tid før avføring og ikke symptomfrie dager eller livskvalitet. Forholdsvis lav kostnadseffektivitet kan resultere i at ressurser trekkes fra andre pasientgrupper.

Diskusjon

Når det gjelder effekt viste de to inkluderte studiene at metylnaltrekson var signifikant bedre enn placebo med hensyn til respons innen 4 timer både ved første og gjentatte doser. Også tid til avføring var signifikant kortere som følge av bruk av metylnaltrekson. De vanligste bivirkningene var magesmerter, kvalme, flatulens, diaré og svimmelhet. Noen få alvorlige bivirkninger forekom også i de åpne oppfølgingsperiodene av studien, men disse var ikke nødvendigvis relatert til metylnaltrekson. Samlet sett synes derfor metylnaltrekson å være et relativt effektivt og sikkert legemiddel for pasienter som ikke har tilfredsstillende nytte av andre avføringsmidler.

Studiene var relativt små, med totalt 287 pasienter inkludert. Det var også stort frafall i studiene, som følge av underliggende sykdom. Så selv om effekten så ut til å være stor er det usikkerhet knyttet til resultatene. Dokumentasjonsgrunnlaget ble vurdert å være av middels kvalitet, som tilsier at videre forskning sannsynligvis vil påvirke vår tillit til resultatene og at effektestimaterne kan endres.

Fra et etisk perspektiv vil pasienter med kreft i livets avsluttende fase være en svært utsatt gruppe. En reduksjon i bruk av stikkpiller og klyster vil kunne gjøre hverdagen deres lettere.

Vår helseøkonomiske analyse er imidlertid forholdsvis enkel og basert på kun to kliniske studier. Livskvalitetsdataene brukt i modellen er svært usikre, og vi har ikke tatt hensyn til forekomsten av bivirkninger. Resultatene fra denne må derfor tolkes med forsiktighet. Siden det ikke ble funnet noen helseøkonomiske analyser har vi dessverre foreløpig ingen studier å sammenligne våre resultater med. Det var ventet at en evaluering fra National Institute for Health and Clinical Excellence ville foreligge høsten 2009, men denne er utsatt i påvente av nye studier fra Wyeth, produsenten av metylnaltrekson (24). Et søk på Clinicaltrials.gov på "methylnaltrexone" resulterte i 14 treff, hvorav tre (25-27) viser seg å være pågående studier om effekt og sikkerhet av legemiddelet for pasienter med kreft eller annen terminal sykdom.

Konklusjon

SAMMENSTILLING

Vår oppsummering av randomiserte kliniske studier tyder på at metylnaltrekson er signifikant mer effektivt enn placebo på utfallsmålet respons innen 4 timer både ved første og senere doser. Også når det gjelder tid til avføring er metylnaltrekson signifikant bedre, rundt regnet halvparten av responderne opplever avføring innen en halv time etter at dosen er tatt. Fra et etisk perspektiv kan metylnaltrekson bidra til å gi pasienter i en svært vanskelig livssituasjon en bedre hverdag. Vår helseøkonomiske analyse gir oss imidlertid ingen holdepunkter for å hevde at legemiddelet er kostnadseffektivt. Hvilke livskvalitetsdata som blir lagt til grunn synes å være av stor betydning for resultatet, og man må derfor tolke resultatene med forsiktighet. Flere studier om effekt og sikkerhet av metylnaltrekson vil også kunne påvirke konklusjonene.

BEHOV FOR VIDERE FORSKNING

Økonomiske analyser som tar utgangspunkt i gode livskvalitetsdata forbundet med bruk av metylnaltrekson vil være ønskelig. Flere studier på effekt og sikkerhet av metylnaltrekson vil også kunne påvirke resultatet av analysen. Det er mulig at enda sikrere resultater kan foreligge som en følge av NICE sin utredning av legemiddelet, som ventes ferdig i 2010 (24).

Referanser

1. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. T12.9.2 Obstipasjon. [<http://www.legemiddelhandboka.no>]. [oppdatert 2007 ; lest
2. Sosial- og helsedirektoratet. Naskonale retningslinjer for palliativ behandling i kreftomsorgen. 2007.
3. Jordhoy MS, Aass N, Svensen R, Ervik B, Mohr W. [Nausea, vomiting and constipation in palliative care]. Tidsskr Nor Lægeforen 2006;126(5):620-3.
4. Norsk forening for palliativ medisin. Retningslinjer for symptomlindrende behandling. 2007.
5. Ahmedzai S, Boland J. Constipation in people prescribed opioids. Clinical Evidence 2007.
6. Thomas JR, von Gunten CF. Management of constipation in patients with cancer. Support Cancer Ther 2004;2(1):47-51.
7. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2007. 2007.
8. Olsen AS, Ottesen S. [Variable prescription of opioids to cancer patients in Norway]. Tidsskr Nor Lægeforen 2008;128(11):1271-4.
9. Statens legemiddelverk. Legemiddelemeldelse, Relistor. 2008.
10. EMEA. Assessment Report for Relistor.: The European Medicines Agency; 2008. (Procedure No. EMEA/H/C/870.)
11. Ali SZ, Kurz A. Methyl-naltrexone and alvimopan: Economic management of opioid-induced bowel dysfunction. Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2004;4(2):153-7.
12. Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, Wilson G, Boatwright ML, Wellman C, et al. Methyl-naltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. J Support Oncol 2009;7(1):39-46.
13. Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE, et al. Methyl-naltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. N Engl J Med 2008;358(22):2332-43.
14. Drummond M, O'Brien B, Stoddart G, Torrance G. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 2nd. Oxford: Oxford University Press; 1997.
15. Guest JF, Clegg JP, Helter MT. Cost-effectiveness of macrogol 4000 compared to lactulose in the treatment of chronic functional constipation in the UK. Current Medical Re-

search and Opinion 24(7)(pp 1841-1852), 2008 Date of Publication: July 2008
2008;(7):1841-52.

16. Scottish Medicines Consortium. methylnaltrexone 12mg in 0.6ml solution for injection (Relistor®)
No. (518/08).: NHS Scotland; 20098.
17. Sosial- og helsedirektoratet. Helseeffekter i samfunnsøkonomiske analyser. 2007. (IS-1435.)
18. Nord E. Cost-Value Analysis in Health Care: Making Sense out of QALYS: Making Sense Out of QALYS. Cambridge University Press; 1999. (Cambridge Studies in Philosophy and Public Policy.)
19. Dolan P, Olsen J. Distributing Health Care. Economic and Ethical Issues. Oxford: Oxford University Press; 2002.
20. Hofmann B. Toward a procedure for integrating moral issues in health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care* 2005;21(3):312-8.
21. Hofmann B. On value-judgements and ethics in health technology assessment. *Poiesis & Praxis. International Journal of Technology Assessment and Ethics of Science* 2005;3(4):277-96.
22. Hofmann B. Etikk i vurdering av helsetiltak. Utvikling av en metode for å synliggjøre etiske utfordringer ved vurdering av helsetiltak.: Nasjonalt kunnskapssenter for helse-tjenesten; 2008. (26.)
23. Førde R. Etsiske problem knyttet til palliativ behandling. I Palliativ behandling på sykehus og i hjemmet. Statens legemiddelverk; 2001. (02.)
24. National Institute for Health and Clinical Excellence. Final scope for the proposed appraisal of methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction in advanced illness or palliative care. 2009.
25. Clinicaltrials.gov. Study Evaluating the Safety of SC Methylnaltrexone in Treatment of Opioid-Induced Constipation. [<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00672139?term=methylnaltrexone&rank=3>]. [oppdatert 2009 ; lest
26. Clinicaltrials.gov. Study Evaluating Subcutaneous MOA-728 For Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients With Advanced Illness. [<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00672477?term=methylnaltrexone&rank=7>]. [oppdatert 2009 ; lest
27. Clinicaltrials.gov. Study Evaluating Safety & Efficacy of Subcutaneous Methylnaltrexone on Opioid-Induced Constipation in Cancer Subjects. [Study Evaluating Safety & Efficacy of Subcutaneous Methylnaltrexone on Opioid-Induced Constipation in Cancer Subjects]. [oppdatert 2009 ; lest
28. Brazier J, Ratcliffe J, Tsuchiya, A, Salomon J. Measuring and valuing health benefits for economic evaluation. Oxford University Press; 2007.
29. Ferreira KA, Kimura M, Teixeira MJ, Mendoza TR, da Nobrega JC, Graziani SR, et al. Impact of cancer-related symptom synergisms on health-related quality of life and performance status. *J Pain Symptom Manage* 2008;35(6):604-16.
30. Schmier JK, Palmer CS, Flood EM, Gourlay G. Utility assessments of opioid treatment for chronic pain. *Pain Med* 2002;3(3):218-30.

Vedlegg 1 - Søkestrategier

Databaser: Ovid EMBASE & MEDLINE, Cochrane Library, DARE, NHS EED
Dato: 10.03.2009
Antall treff: 99 (tot. 142 inkludert dubl. & ref. søk des. 2008)
Filter: Ovid's filter for RCT og cost-/ economics -studier

MEDLINE

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1950 to Present

1	("n*methylnaltrexone*" or methylnaltrexone* or "naltrexone,17 Methyl").tw.	129
2	("n*methylnaltrexone*" or methylnaltrexone* or "naltrexone,17 Methyl").rn.	143
3	relistor*.tw.	3
4	or/1-3	188
5	limit 4 to "therapy (specificity)"	14
6	limit 4 to "costs (specificity)"	0
7	limit 4 to "economics (specificity)"	0
8	limit 4 to "economics (optimized)"	7
9	limit 4 to "costs (optimized)"	5
10	8 or 9 [costs or economics]	7

Search field: rn

The CAS Registry/EC Number/Name of Substance (RN) field contains the Chemical Abstracts Service Registry number or Enzyme Commission number for a compound mentioned in an article. If the generic compound name can be determined, it is included. The RN field was added to Ovid MEDLINE (R) 1980.

Registry numbers appear with hyphens (50-00-0). Search for EC numbers in the format ec 1 1 1 1 adh1c protein human. Chemical names appear with all special characters except hyphens removed.

CRD

	Search	Matching records
# 1	methylnaltrexone*	3
# 2	relistor*	0
# 3	#1 or #2	3

COCHRANE LIBRARY

#1	(N*methylnaltrexone* or methylnaltrexone* or "Naltrexone,17 Methyl"):ti,ab,kw	22
#2	relistor*:ti,ab,kw	0
#3	(#1 OR #2)	22

[Cochrane Reviews \[4\]](#) [Other Reviews \[1\]](#) Clinical Trials [16] Technology Assessments [0] [Economic Evaluations \[1\]](#)

EMBASE

EMBASE 1980 to 2009 Week 09

1	17 Methylnaltrexone/	265
2	17 Methylnaltrexone Bromide/	65
3	("n*methylnaltrexone*" or methylnaltrexone* or "naltrexone,17 Methyl").tw.	132
4	relistor*.tw.	21
5	or/1-4	342
6	limit 5 to "treatment (2 or more terms high specificity)"	90
7	limit 5 to "economics (2 or more terms high specificity)"	0
8	limit 5 to "economics (2 or more terms min difference)"	15

Vedlegg 2 – Inkluderte studier

INCLUDED STUDIES

Study	Slatkin og medarbeidere, 2009
Design	Randomized controlled trial
Participants	<p>Patients with advanced illness (approx 80 % cancer patients) and life expectancy 1-6 months. They had a stable opioid treatment for 3 days or more. They could continue the stable laxative regimen they had at baseline</p> <p>Constipation defined as no clinically significant laxation within 48 hours prior to the first study drug dose</p>
Intervention	<p>1 dose of double blind treatment with methylnaltrexone 0,15 mg/kg (n=47), methylnaltrexone 0,30 mg/kg (n=55) or placebo (n=52).</p> <p>Followed by open-label treatment for up to 4 months</p>
Outcomes	<p>Proportion of patients with rescue-free laxation within 4h of dose, Proportion of patients with rescue-free laxation within 4-24, Improvement in GCIC scale, Constipation distress Stool consistency,</p> <p>Adverse events</p>
Notes	

Risk of bias' table for Slatkin og medarbeidere, 2009

Item	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	Computer-generated randomization scheme performed by a statistician external to the sponsor
Allocation concealment?	Yes	
Blinding?	Yes	Syringe contents were blinded to patients and staff administering injections
Incomplete outcome data addressed?	Yes	All patients accounted for
Free of selective reporting?	Yes	All relevant outcomes seem accounted for
Free of other bias?	Unclear	Study sponsored by Progenics Pharmaceuticals

Overall: Low risk of bias

Study	Thomas og medarbeidere, 2008
Design	Randomized controlled trial
Participants	<p>Patients with advanced illness; terminal disease (cancer or other end-stage disease) with life expectancy >1 month. Approx. 60 % of patients had cancer. They had a stable opioid treatment for 3 days or more. They could continue the stable laxative regimen they had at baseline</p> <p>Constipation defined as either fewer than three laxations during the preceding week and no clinically meaningful laxation (as determined by the investigator) within 24 hours before the first study dose or no clinically meaningful laxation within 48 hours before the first study dose.</p>
Intervention	<p>14 days of double-blind treatment. Methylnaltrexone 0,15mg/kg bodyweight (n=62) or placebo (n=71). Drugs administrated subcutaneously on alternate days (could be doubled after 8 days)</p> <p>Followed by open label for 3 months + 30 day follow-up</p>
Outcomes	<p>Proportion of patients with rescue-free laxation within 4h of first dose Proportion of patients with rescue-free laxation within 4h after two or more of the first 4 doses. Proportion of patients with rescue-free laxation within 4h after four or more of the 7 doses. Proportion of patients with rescue-free laxation within 4-24h after each dose Proportion of patients with >=3 laxations/week. Time to laxation. Overall pain scores Sypptoms of opioid withdrawel</p> <p>Adverse events</p>
Notes	Logistic-regression analysis showed no correlation between laxation response and age, functional status or cancer vs noncancer diagnosis

Risk of bias' table for Thomas og medarbeidere, 2008

Item	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	Computer-generated randomization schedule
Allocation concealment?	Unclear	Not described
Blinding?	Yes	Study drugs were provided in identically appearing vials. Dose-escalation after first week also performed blinded (happened for both MNTX and placebo)
Incomplete outcome data addressed?	Yes	All persons randomized were accounted for
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?	Yes	Principal academic investigators and pharma company (Progenics Pharmaceuticals) designed protocol and collected and analyzed the data. All authors had independent access to all primary data. Decision to

Overall: Low risk of bias

GRADE OF SELECTED OUTCOMES

Author(s): TR, JOJ

Date: 2009-08-10

Question: Should methylnaltrexone (MNTX)(0,15 mg/kg) vs placebo be used in patients with opioid-induced constipation?

Settings: palliative care

Bibliography: Thomas et al., 2008, Slatkin et al., 2009

Quality assessment						Summary of findings				Quality
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	No of patients		Effect		
						methyl-naltrexone (MNTX)	placebo	Relative (95% CI)	Absolute	
laxation within 4h after first dose (follow-up 4 hours)										
2	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness ¹	serious ²	59/109 (54.1%)	18/123 (14.6%)	RR 3.65 (2.3 to 5.8)	388 more per 1000 (from 190 more to 702 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE
laxation within 4h after two or more of the first four doses (follow-up 7 days)										
1	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness ³	serious ²	32/62 (51.6%)	6/71 (8.5%)	RR 6.1 (2.7 to 13.6)	431 more per 1000 (from 144 more to 1065 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE
laxation within 4h after four or more of seven doses (follow-up 13 days)										
1	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness ³	serious ²	24/62 (38.7%)	4/71 (5.6%)	RR 6.9 (2.5 to 18.7)	332 more per 1000 (from 85 more to 997 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE

¹ Cancer patients constituted approx 60 % and 80 % of patients in the studies. We chose not to downgrade as patients all had serious illness and had opioid-induced constipation

² Relatively few patients and few outcomes (total number of events is less than 300 (a threshold rule-of-thumb value) (based on: Mueller et al. Ann Intern Med. 2007;146:878-881

<<http://www.annals.org/cgi/content/abstract/146/12/878>>). Wide confidence intervals.

³ Cancer patients approx 60%. Chose not to downgrade as all patients had advanced illness and opioid-induced constipation

GRADE Working Group grades of evidence

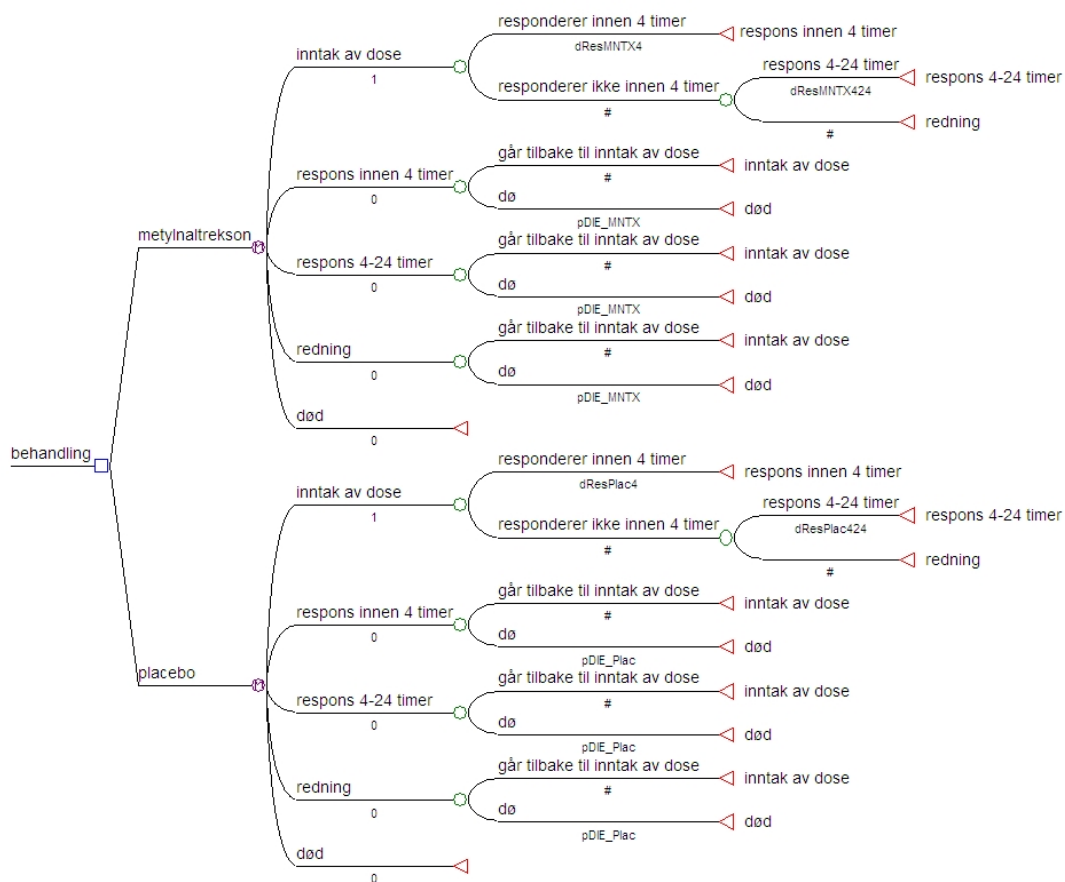
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

Vedlegg 3 - Modellstruktur



Formel for hazard-rate og tidsbestemt sannsynlighet brukt i forbindelse med beregning av overgangssannsynlighet for død

p= sannsynlighet, r= hazard rate, t= tidsperiode

$$p=1-\exp[-rt] \text{ og } r=-\ln[1-p]/t$$

Vedlegg 4 – Enveis sensitivitetsanalyse

Parameter	Parameter variasjon	Variasjon i kostnad per QALY
Livskvalitetsvekt, ikke forstoppet tilstand	(0,7, 1)	(1 862 000, 465 000)
Respons metylnaltrekson innen 4 timer	(0,37, 0,62)	(1 145 000, 445 000)
Respons metylnaltrekson mellom 4 og 24 timer	(0, 0,29)	(922 000, 556 000)
Respons placebo innen 4 timer	(0,07, 0,15)	(611 000, 809 000)
Respons placebo mellom 4 og 24 timer	(0,14, 0,32)	(546 000, 933 000)
Symptomfri tid for dem med respons innen 4 timer , dager	(1,83, 2)	(743 000, 660 000)
Symptomfri tid for dem med respons innen 4-24 timer , dager	(1, 1,83)	(634 000, 776 000)
Symptomfri tid for dem som blir reddet, dager	(0,1)	718 000
Kostnad for å bli reddet	(2, 403)	(801 000, 550 000)
Kostnad for metylnaltrekson	(300, 330)	(655 000, 731 000)