

FARMAKOEKONOMICKÉ HODNOTENIE PRÍNOSU DOCETAXELU V INDUKČNEJ LIEČBE LOKÁLNE POKROČILÉHO SKVAMOCELULÁRNEHO KARCINÓMU HLAVY A KRKU (SCCKHK)

Dominik Tomek¹, Milan Jamárik²

¹ Slovenská spoločnosť pre farmakoeconomiku, Bratislava

² SanofiAventis Slovensko, Bratislava

Na otázku či sa oplatí indukčná liečba s následnou chemorádioterapiou u pacientov s lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku sa pokúšali nájsť odpoveď autori analýzy efektívnosti nákladov (1), ktorá bola prezentovaná na stretnutí Americkej spoločnosti klinickej onkológie v roku 2007 v Chicagu. Ich farmakoeconomický model bol založený na klinických údajoch získaných v rámci multicentrickej randomizovanej štúdie TAX 3242. Používanie docetaxelu podľa režimu použitého v tejto štúdii bolo aj na základe jej výsledkov schválené aj v Európskej únii a preto tieto údaje môžu byť zaujímavé aj v našich podmienkach.

Kľúčové slová: karcinóm hlavy a krku, indukčná chemoterapia, farmakoeconomický model, nákladová efektívnosť, docetaxel.

PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF DOCETAXEL IN INDUCTION CHEMOTHERAPY OF LOCALLY ADVANCED SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK (SCCHN)

The question, whether induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN), was the goal of the cost effectiveness analysis, presented on 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings¹. Economic evaluation was based on the findings from randomised clinical TAX 324 trial². The docetaxel treatment regimen used in the study, is approved in the European Union also due to this trial and can be of interest also in the Slovak conditions.

Key words: carcinoma of the head and neck, induction chemotherapy, pharmacoeconomic evaluation, cost effectiveness, docetaxel.

Onkológia (Bratisl.), 2008, roč. 3 (1): 32–35

V Európe prevažná väčšina nákladov na protinádorovú liečbu pripadá na platcov tretích strán, zvyčajne na štát alebo nemocenské fondy. Preto hlavným zameraním štúdií efektívnosti nákladov je pomôcť platcom pri rozhodovaní, či sú nové lieky prínosné napriek ich vysokej cene. Rozpočty na lieky sú vo väčšine európskych krajín regulované (3).

Positívne odporúčania pre protinádorové lieky pravdepodobne odzrkadľujú dva faktory. Po prvé, vo väčšine prípadov klinické údaje predsa len potvrdzujú zlepšenia v dĺžke alebo kvalite života, čo často ospravedlňuje nákladnosť príslušnej terapie. Po druhé, dokonca aj keď protinádorové lieky nie sú vždy ekonomicky efektívne, splňajú množstvo ďalších kritérií, ktoré zodpovední považujú za významné. To sa týka najmä závažných ochorení, pri ktorých nemusí existovať veľa alternatívnych terapeutických možností. Ak sa začne častejšie uplatňovať stratégia požadovania údajov o efektívnosti nákladov pri rozhodovaní o cenách a úhradách, bude hlavným dôsledkom pre farmaceutické spoločnosti nutnosť realizovať takéto štúdie, ktoré poskytnú požadované údaje už počas klinického vývoja lieku fázy III (3).

V rámci tejto štúdie boli liečení novodiagnostikovaní pacienti s nemetastatickým skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku 3. alebo 4. štá-

dia, ktorí neboli kandidátmi na primárnu operáciu z dôvodov technickej inoperability alebo nízkej pravdepodobnosti operability, alebo z dôvodu snahy o zachovanie orgánu. Títo pacienti boli randomizovaní do experimentálneho ramena, v rámci ktorého absolvovali 3 cykly indukčnej liečby trojkombináciou TPF (docetaxelu cisplatinu a fluorouracilu) alebo štandardnou dvojkombináciou 3 cyklami PF (cisplatinu s fluorouracilom). Po 12-týždňovej indukčnej liečbe sa pacienti v oboch ramenách podrobili chemorádioterapii s karboplatinou a následnej operácii na odstránenie rezídua nádoru a postihnutých lymfatických uzlín (obrázok 1).

Cieľ analýzy

Cieľom predloženej analýzy bolo zistenie, akú hodnotu poskytuje indukcia TPF vzhľadom k finančným nákladom na liečbu, pri použití metód stanovenia nákladovej efektivity v podmienkach klinickej štúdie TAX 324, podľa výsledkov zistených v rámci tejto štúdie (tabuľka 1).

Metodológia

Nákladová efektívnosť režimu TPF oproti PF bola skúmaná s použitím Markovovho modelu prechodných stavov zostaveného na základe štúdie TAX 324 (obrázok 2).

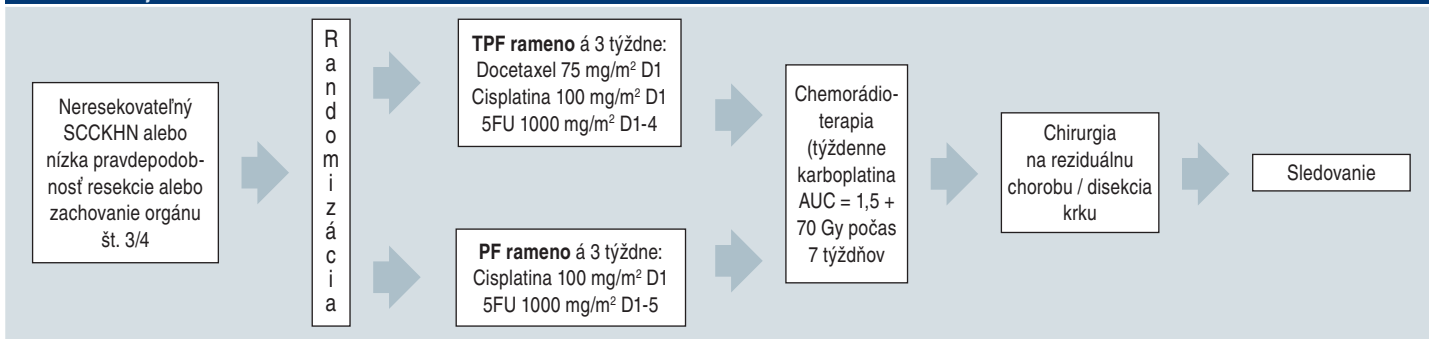
Tabuľka 1. Výsledky štúdie Tax 324 (n = 501).

	TPF (n=255)	PF (n=246)	Rozdiel (p)
PFS (mesiace)	35,5	13,1	22,4 (p=0,004)
OS (mesiace)	70,6	30,1	40,5 (p=0,0058)
<i>P = Log-rank test, PFS = medián prežívania bez progresie, OS = medián celkového prežívania</i>			

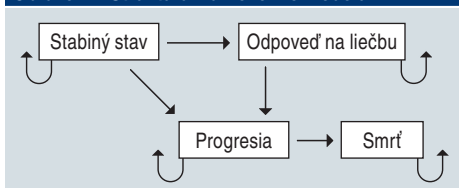
Zdravotné stavy boli hodnotené na základe modifikovaných WHO kritérií pre meranie objektívnej odpovede, model bol štruktúrovaný tak, aby reflektoval použitie chemoterapie v indukčnej liečbe (obrázok 3).

Zvolený Markovov model obsahoval 4 zdravotné stavy (podľa kritérií odpovede na liečbu): stabilná choroba, odpoveď, progresia, úmrtie. Na stanovenie pravdepodobností prechodov medzi týmito 4 stavmi boli použité údaje, zistené v rámci štúdie TAX 324. Nežiaduce účinky liečby boli modelované podľa ich výskytu v štúdii TAX 324 údaje o použití prostriedkov a cenách z perspektívy zdravotného systému v UK boli použité podľa literatúry a klinických skúseností poradnej skupiny. Podľa požiadaviek platných v UK boli získané roky života a QALY (roky života štandardizovanej kvality) diskontované o 3,5 % ročne. V modeli boli použité ceny platné

Obrázok 1. Dizajn štúdie TAX 324.



Obrázok 2. Štruktúra Markovovho modelu.



v roku 2006 diskontované o 3,5 % ročne. Časový horizont modelu bol nastavený na maximálne 30 rokov aby zachytil celoživotné náklady. Zdrojové dáta (napr. pravdepodobnosť efektivity, nežiaduceho účinku, spotreby prostriedkov a utility sú charakterizované neistotou. Na kvantifikáciu neistoty v rámci parametrov modelu sa použila probabilistická analýza senzitivity.

Roky života štandardizovanej kvality (QALY) boli počítané ako predpokladané prežívanie kombinované s premennou utility (škála 0 až 1), ktorá indikuje preferenciu určitého zdravotného stavu. Hodnota 1 predstavuje výborný zdravotný stav a 0 znamená smrť. Utility prislúchajúce jednotlivým zdravotným stavom boli zvolené na základe výsledkov hodnotenia globálnej kvality života v rámci podobnej štúdie TAX 323. Takto bolo pacientovi v stabilnom stave priradené skóre 0,7, pacientovi s odpoveďou na liečbu skóre 0,79, pacientovi v progresii skóre 0,6 a pri úmrtí pacienta kleslo skóre na 0.

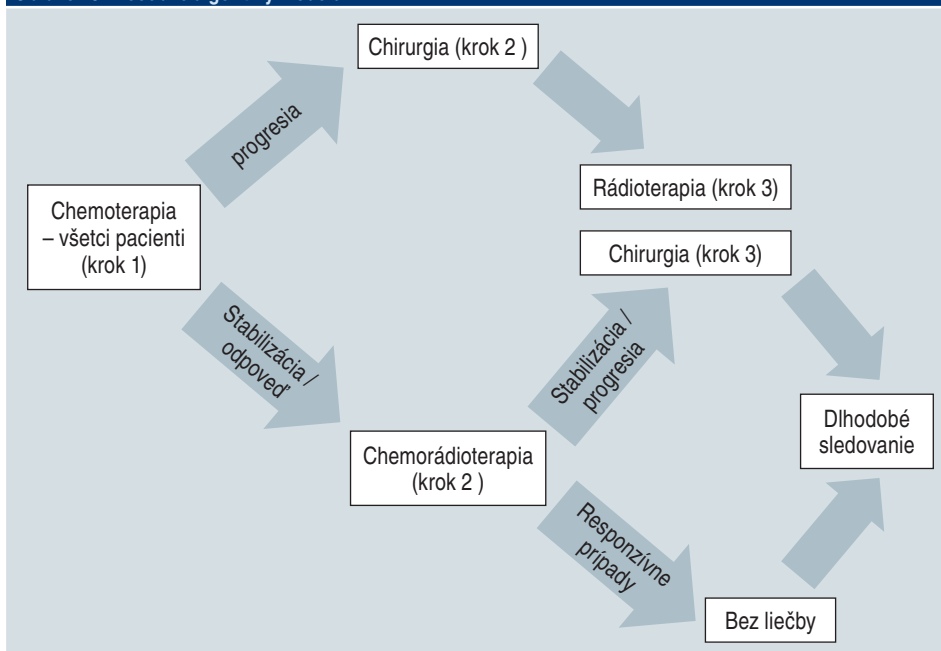
Výsledky

Pacient liečený indukčnou schémou TPF má oproti štandardnému postupu PF lepšie výsledky pri hodnotení času do progresie (TTP), zisku rokov života (LY) a zisku rokov života štandardizovanej kvality (QALY) (tabuľka 2).

Celoživotné priame náklady na pacienta vrátane nákladov na lieky a iných nákladov na každý rok boli 32 806 £ pri použití TPF a 28 930 £ v ramene PF. Tento rozdiel je spôsobený jednak vyššou cenou liekov v ramene TPF a dlhším prežívaním pacientov v ramene TPF a s tým súvisiacimi vyššími nákladmi spojenými s liečbou.

Rozdiel v nákladoch spotrebovaných na liečbu pacienta indukciou TPF a PF bol 3876 £. Tento rozdiel vyjadrený ako prírastkový pomer užitočnosti

Obrázok 3. Liečebné algoritmy modelu.



Tabuľka 2. Výsledky nákladovej efektivity.

	TPF	PF
Získané roky života	5,37	2,69
Získané QALY	4,12	2,04
Celkové priame náklady	32806 £	28930 £
ICER (prírastkový pomer nákladovej efektivity) k času do progresie	1169 £ / rok	
ICER (prírastkový pomer nákladovej efektivity) k získaným rokom života	1447 £ / rok života	
ICUR (prírastkový pomer užitočnosti nákladov)	1856 £ / QALY	
QALY = rok života štandardizovanej kvality		

nákladov (ICUR) predstavuje hodnotu 1956 £ na získaný QALY. Pri vyjadrení v nákladoch na získaný rok života do progresie to bol pomer nákladovej efektivity 1169 £/rok. Prírastkový pomer nákladovej efektivity (ICER) na získaný rok života bol 1447 £/rok.

Pravdepodobnosť, že TPF indukcia pri liečbe pacientov s pokročilým skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku je pri porovnaní s PF nákladovo efektívna, bola prezentovaná ako krivka v závislosti od ochoty subjektov zdravotného financovania platiť (WTP). Ak sú tieto ochotné uhrádzať 20 000 £ za liečbu prinášajúcu 1 QALY, tak je 96 % pravdepodobnosť, že indukcia TPF je oproti PF nákladovo efektívna.

Analýza senzitivity

Závažným nežiaducim účinkom spojeným s docetaxelom je febrilná neutropénia, ktorej liečba môže byť nákladná. Jednorozmerná analýza citlivosti, pri ktorej autori zvýšili cenu liečby febrilnej neutropénie v rozmedzí 3 000 £ až 5 000 £ ukázala, že nedošlo k významnej zmene oproti základnému scenáru (tabuľka 3).

Mnohorozmerná analýza senzitivity bola vykonaná na stanovenie ICER a ICUR v prítomnosti komplikácií (tabuľka 3), výsledky parametrov nákladovej efektivity a užitočnosti vyšli tiež v akceptovateľnom pásme 20 000 £. Podobne dopadlo aj zúženie perspektívy hodnotenia pacientskej populácie z 30 rokov (podľa základného scenára) na prvých 5 rokoch (ICUR = 5413/QALY).

Tabuľka 3. Výsledky analýzy senzitivity nákladovej efektivity.

	TPF vz. PF Základný scenár	TPF vz. PF Cena febrilnej neutro- pénie na úrovni 5000 £	TPF vz. PF Populácia s výsky- tom komplikácií
ICER (prírastkový pomer nákladovej efektivity) k času do progresie	1169 £ / rok	1179 £ / rok	1215 £ / rok
ICER (prírastkový pomer nákladovej efektivity) k získaným rokom života	1447 £ / rok	1458 £ / rok	1504 £ / rok
ICUR (prírastkový pomer užitočnosti nákladov)	1856 £ / QALY	1872 £ / QALY	1930 £ / QALY

QALY = rok života štandardizovanej kvality

Tabuľka 4. Príklady publikovaných údajov analýzy nákladovej efektivity.

Sledovaný postup	Alternatíva	Nákladová efektivita
i.v. imunoglobulín pri CLL	bez profylaxie	6 000 000 USD*
Diagnóza a liečba Ca. e loco ignoto	podporná liečba	2 400 000 USD
Pamidronát pri metastatickom ca. prsníka	hormonálna manipulácia	305 300 USD*
Ondansetron pri liečbe cisplatinou	metoklopramid	190 000 USD*
Začiatok skriningu ca prsníka v 40. roku života	Začiatok v 50. roku života	140 000 USD*
Chemoterapia ca pankreasu/žlčovýchodov na báze 5FU	paliatívna liečba	120 000 USD*
HD interferon pri melanóme III. štádia	observácia	85 800 USD*
Chemoterapia pri N- ca. prsníka	bez chemoterapie	50 000 USD*
Allogénna TKD pri CML	Alfa interferon	51 300 USD*
Hemodialýza	Bez hemodialýzy	35 000 USD
Propranolol pri miernej hypertenzii	Bez propranololu	33 000 USD*
Autológa TKD v 2. KR Hodgkinovej choroby	Chemoterapia	26 000 USD
Tamoxifen a chemoterapia u premenopauzálnych N+, ER+ pacientok s ca. prsníka	chemoterapia	15 000 USD*
Vindezin+cisplatin pri NSCLC	podporná liečba	15 000 USD
TKD pri AML	Konv. chemoterapia	10 000 USD
VP+CFA+CDDP+DOX pri SCLC	CFA + DOX + VCR	4500 USD*

Nákladová efektivita vyjadrená v cene za získaný rok života alebo v cene za získaný rok života štandardizovanej kvality (*).

Literatúra

1. Economic evaluation of the TAX 324 trial comparing docetaxel plus cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) versus standard treatment with cisplatin and 5-fluorouracil (PF) as induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). Parthan A, Posner MR, Brammer C, Beltran P, Jansen J. Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 6079
2. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer Posner M. R. et al. The New England Journal of Medicine 2007; 357: 17 October 25.
3. Drummond MF, Mason AR. European Perspective on the Costs and Cost-Effectiveness of Cancer Therapies. J Clin Oncol 25: 191–195.
4. Cost-effectiveness analysis of the EORTC 24971 (TAX 323) trial comparing docetaxel plus cisplatin and 5-fluorouracil versus standard treatment (cisplatin and 5-fluorouracil) as induction chemotherapy followed by radiation therapy in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). Jansen J, Vermorken JB, Boote D, Joulain F. Parthan Jour-

nal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings, 2007; Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement) 2007: 6090.

5. Holland-Frey Cancer medicine 6th Ed. (2003) B.C. Decker Inc.
6. Glimelius B, Hoffman K, Graf W et al. Cost effectiveness of palliative chemotherapy in advanced gastrointestinal cancer. Ann Oncol 1995; 6: 267–274.
7. de Koning HJ, van Ineveld BM, van Oortmarssen GJ et al. Breast cancer screening and cost-effectiveness: Policy alternatives, quality of life considerations and the possible impact of uncertain factors. Int J Cancer 1991; 49:531–537.
8. Zbrozek AS, Cantor SB, Cardenas MP et al. Pharmacoeconomic analysis of 2007ondansetron versus metoclopramide for cisplatin-induced nausea and vomiting. Am J Hosp Pharm 1994; 51:1555–1563.
9. Cost effectiveness of adjuvant interferon in node-positive melanoma Janice N. Cormier, Yan Xing, Meichun Ding, et al. J Clin Oncol 2007; 25: 2442–2448.

Diskusia

Predložený farmakoekonomický model bol zostavený z perspektívy zdravotného systému v UK. Výsledné hodnoty nákladovej efektivity preto treba hodnotiť s určitou rezervou a nie je možné ich absolútne aplikovať na podmienky zdravotného systému na Slovensku, kde je docetaxel (Taxotere) tiež schválený pre použitie aj v tejto indikácii. Napriek tomu vyznieva ekonomická výhodnosť indukcie podľa schémy TPF pri porovnaní s inými bežne používanými intervenciami v onkológii veľmi pravdepodobná (tabuľka 4).

V tom istom čase (ASCO 2007) boli publikované výsledky metodologicky veľmi podobnej analýzy štúdie TAX 323 (4), kde bola rizikovejšia skupina pacientov (inoperabilní pacienti s lokálne pokročilým SCCKHK), liečená podobnou indukčnou schémou TPF v počte 4 cykly a následnou rádioterapiou a operáciou. Nákladová efektívnosť tejto analýzy vyšla tiež v rámci akceptovateľného rozmedzia aj pri použití podobných variácií v analýze senzitivity.

Záver

Autori na základe výsledkov farmakoekonomického modelu štúdie TAX 324 skonštatovali, že indukčná liečba kombináciou docetaxel s cisplatinou a fluorouracilom, s následnou chemorádioterapiou a operáciou u pacientov s lokálne pokročilým SCCKHK, vedie k výraznému vzostupu očakávaného prežívania a vedie v porovnaní s indukciou PF aj k efektívnemu vynaloženiu nákladov na liečbu.



PharmDr. Dominik Tomek, MPH

Slovenská spoločnosť pre farmakoekonomiku
Kalinčiaková 8, 832 32 Bratislava
e-mail: tdmia@slovanet.sk