

A dasatinib terápia hazai költséghatékonysága imatinib rezisztens és intoleráns betegek körében

Szerzők: Dr. Nagy Bence*, Dr. Marton-Szűcs Gábor*, Dr. Zsolnáy-Nagy Ildikó#

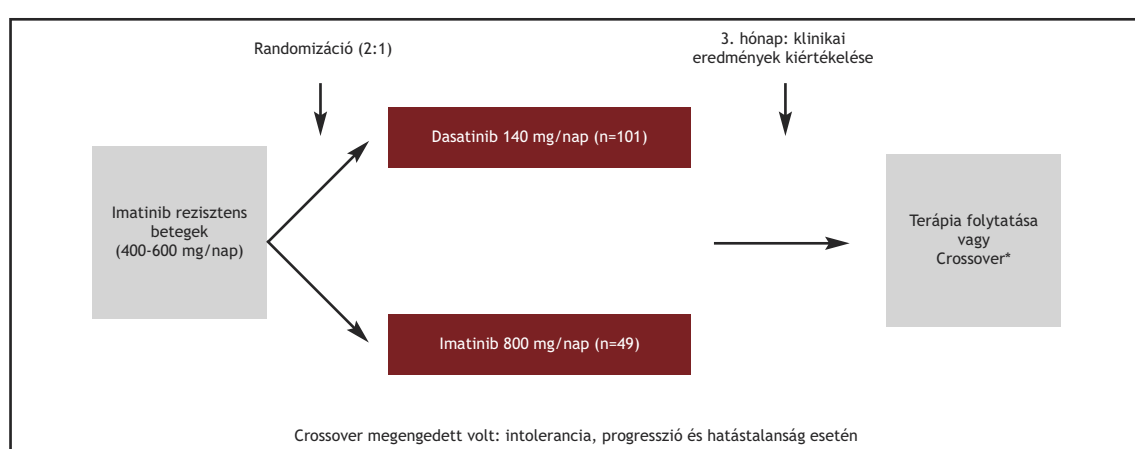
* Healthware tanácsadó Kft, # Bristol-Myers Squibb

Háttér

A CML kezelését az imatinib (IM) terápia forradalmasította. A betegek többsége jól reagál az IM kezelésre, de vannak akik intoleránsá (I), mások pedig rezisztensé (R) válnak. Ekkor magas dózisu IM vagy egyéb mentő terápiákat alkalmaznak. Az elemzés során a Sprycel, dasatinib (D) terápia költséghatékonyságát és kasszathatást elemeztük.

Módszerek

Eredményesség: A START-R vizsgálat a korábban már IM-re I és R, krónikus fázisban lévő betegeknél, a nagy dózisu IM kezelés hatásosságát vizsgálta meg D terápiával szemben. A randomizált, nemzetközi vizsgálat átlagos követési ideje 15 hónap volt. A 150 beteg bevonásával végzett vizsgálat vázlatos felépítését az 1. ábra mutatja.



1. ábra: a STAR-R vizsgálat felépítése

A terápiák eredményességét CML esetében elsősorban komplett (CCyR) és major (MCyR) citogenetikai válasz alapján mérik. A START-R vizsgálat során már a 3. hónapban szignifikáns különbség alakult ki a két készítmény között. A 15 hónapos eredményeket az 1. táblázat tartalmazza.¹

	CCyR	MCyR
dasatinib	0,4	0,53
imatinib	0,16	0,33
Különbség	0,24	0,2

1. táblázat: A START-R vizsgálat legfőbb hatásossági mutatói

Költségadatok: A kúraköltségek meghatározásakor 2007. januári finanszírozási értékeket vettük alapul. Az I és R betegek kezelésénél az IM 600 és 800 mg-os kezelésének költsége azonosnak adódik. A D 100 és 140 mg-os kezelésének költsége szintén azonosnak adódik. Ezek alapján a D és IM éves kúraköltségeit a 2. táblázat tartalmazza.

	Kúraköltség
dasatinib	13 472 977 Ft
imatinib	11 917 633 Ft
Különbség	1 555 344 Ft

2. táblázat: A dasatinib és imatinib terápia éves kúraköltségei, bruttó fogyasztói áron

Eredmények: Egy biztosan sikeres kezelés költsége 10,7 (MCyR) és 40,1 millió (CCyR) forinttal kedvezőbb költséget jelent a D terápia esetében. Az inkrementális költséghatékonyság is igen kedvezőnek mondható, hiszen orphan drugok esetében a 6,5 (CCyR) és 7,8 (MCyR) millió forintos költségtartomány alacsonynak számít. A fenti eredményességi mutatók és költségadatok mellett a végső költséghatékonysági arányszámokat a 3 táblázat mutatja.

	NNT	Sikeres kezelés költsége	IC	ICER
CCyR				
dasatinib	2,5	33 682 443 Ft	-3,75	-40 802 764 Ft
imatinib	6,25	74 485 208 Ft		6 480 600 Ft
MCyR				
dasatinib	1,89	25 420 712 Ft	-1,14	-10 693 328 Ft
imatinib	3,03	36 114 040 Ft		7 776 720 Ft

3. táblázat: A dasatinib és imatinib terápiák összehasonlító költséghatékonysági mutatói

Kassza-hatás elemzés: A kasszathatás vizsgálat elvégzése során összegyűjtöttük az IM terápiára R vagy I betegek kezelési költségeit. A rendelkezésre álló epidemiológiai adatok mellett saját kérdőívvel gyűjtöttük össze a hazai ellátás mellett jelentkező költségelemeket. Az I és R mellett jelentkező terápiás szokásokat azonosnak vettük. A költségeket három terápiás csoport alapján határoztuk meg. A jelenlegi helyzetet a magas dózisu IM és az egyéb kiegészítő terápiák (best supportive care, BSC) jelentik. A harmadik karon a D kúraköltsége szerepel. A 2006-os évben a biztosító kb. 715 CML-s beteg kezelését vállalta. Egy 4,5 fél éves követéses vizsgálat eredményei alapján az IM R a krónikus, akcelerált és blasztos fázisban 29%, 45% és 92%-ban alakul ki. Az éves R mérték meghatározása a következő függvény alapján történt.²

$$P = 1 - \exp(\ln(1 - \text{rate}) / \text{Time})^n$$

*P = a rezisztencia évenkénti mértéke; Rate = Lahaye által publikált rezisztencia %-os mértéke; Time = a vizsgált időszak hossza; 4,5 év

Az intolerancia nagyságát egy 19 hónapos vizsgálati során 2,9%-nak találták, ami éves szinten 1,85%-nak adódik.³ A CML egyes fázisaiban szenvedő betegek arányát a szakirodalmi adatok alapján határoztuk meg.⁴

Ezek alapján a Magyarországon imatinib rezisztens és intoleráns betegek száma, 715 fős alap-populációra meghatározva, 70 körül várható.

Rezisztencia	Stage	Total % CML	Rezisztencia/intolerancia %	Betegszám
	Krónikus	95,3%	7,30%	49,7
	Accelerált	3,2%	12,40%	2,8
	Blast	1,5%	43,00%	4,6
	Total	100,0%		57,2
Intolerancia				
	Total	100,0%	1,85%	13,2
TOTAL rezisztencia v intolerancia No				
70				
TOTAL rezisztencia v intolerancia %				
0,0985				

4. táblázat: A hazai imatinib populációra meghatározott intoleráns és rezisztens betegek száma

Költségelemek: Finanszírozó szempontokat követve a gyógyszer-költségeknél a D és IM korábban már megállapított kúraköltségeit vesszük alapul. A BSC terápia és az egyéb fekvő-, járóbeteg költségek megállapítása érdekében kérdőíves adatgyűjtést végeztünk a hazai kezelőorvosok körében. Az egyes egészségügyi szolgáltatás-szükségeket külön-külön határoztuk meg az egyes CML fázisokra. Az így kapott átlagértékeket tovább súlyoztuk az egyes fázisok gyakoriságával. Az allogén csontvelő transzplantáció alacsony száma miatt nem kezeltük külön fázisonként az előfordulásokat. A két érték összege határozza meg az egy beteg átlagos kezelési díját BSC esetén.

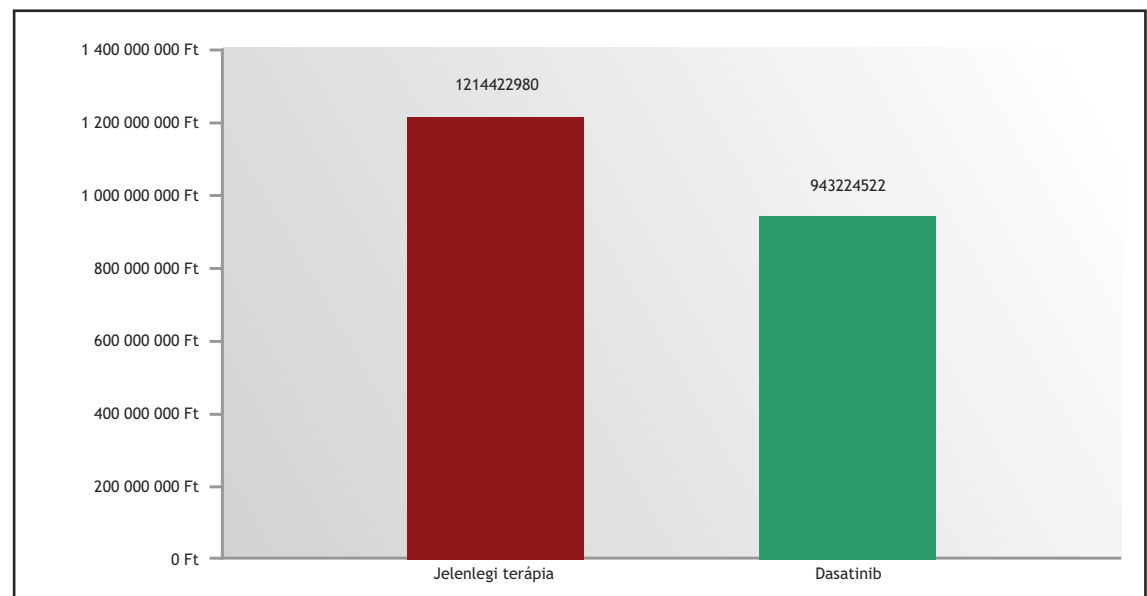
Terápia	%	Költség	Súlyozott
Krónikus	95,3%		
Imatinib	60,0%	14 924 392 Ft	8 954 635 Ft
Hydroxiurea	50,0%	92 402 Ft	46 201 Ft
ARA-C	50,0%	142 131 Ft	71 065 Ft
			9 071 901 Ft
Accelerált	3,2%		
Imatinib	60,0%	14 924 392 Ft	8 954 635 Ft
Hydroxiurea	50,0%	92 402 Ft	46 201 Ft
Cytosin-arabinosid	50,0%	142 131 Ft	71 065 Ft
			9 071 901 Ft
Blast	1,5%		
FLAG-IDA	50,0%	2 168 637 Ft	1 084 318 Ft
High dose cytosin-arabinosid	50,0%	1 386 070 Ft	693 035 Ft
Antibiotik 1	80,0%	979 089 Ft	783 271 Ft
G-CSF	45,0%	2 168 637 Ft	975 887 Ft
RBC transfusion	100,0%	7 363 538 Ft	7 363 538 Ft
Platelet transfusion	100,0%	8 683 538 Ft	8 683 538 Ft
Anti-fungal	80,0%	3 385 179 Ft	2 708 143 Ft
Antiviral	80,0%	3 547 660 Ft	2 838 128 Ft
			25 129 859 Ft
BSC átlag költség, allogén csontvelő transzplantáció nélkül			
			9 312 771 Ft
Allogén csontvelő tr (6 eset/év)			
	8,5%	144 270 000 Ft	12 292 560 Ft
BSC átlag költség, allogén csontvelő transzplantációval			
			21 605 331 Ft

5. táblázat: A BSC kar átlagos kezelési költsége

Az IM R és I betegek kezelésénél a jelenlegi gyakorlat szerint a betegek 600 és 800 mg-os IM terápiában részesülnek 35% és 10%-ban és BSC terápiát 55%-ban alkalmaznak. D terápia bevezetése esetén ezen költségeket váltaná fel a D kúraköltsége. A következő táblázat a két kar összehasonlítását tartalmazza.

Jelenlegi terápia	%	Dasatinib kar	%
imatinib 600mg/day	35%	dasatinib	100%
imatinib 800 mg/day	10%		
best supportive care	55%		
Összköltség	1 214 422 980 Ft		948 742 878,9 Ft
Különbség			-265 680 100,9 Ft

6. táblázat: Az imatinib rezisztens és intoleráns betegek jelenlegi és dasatinibbel történő kezelésének várható költségei



2. ábra: Az imatinib rezisztens és intoleráns betegek kezelési költségeinek alakulása a dasatinib terápiához képest

A D terápia várhatóan 70 beteg kezelése esetén 265 millió Ft megtakarítást eredményez a mostani gyakorlatot képező magas dózisu IM és egyéb mentő, illetve kombinációs terápiák alkalmazásához képest. A CML-s populáció növekedése esetén a megtakarítás mértéke is növekszik.

Következtetés

Az inkrementális költséghatékonyság D esetében IM-hez képest 6,5 (CCyR) és 7,8 (MCyR) millió forintos költségtartományba esik. Az eredmények értékelésekor nem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy két orphan készítményről van szó. A rendelkezésre álló adatok alapján a D terápia hatékony és költségkímélő hatása valószínűsíthető a magas dózisu IM és egyéb mentő terápiákhoz képest.

Hivatkozások:

- H. Kantarjian et al, Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial Blood, Jun 2007; 109: 5143 - 5150.
- (Lahaye T, Riehm B, Berger U, Paschka P, Muller MC, Kreil S et al. Response and resistance in 300 patients with BCR-ABL-positive leukemias treated with imatinib in a single center: a 4.5-year follow-up. Cancer 2005;103:1659-1669.)
- (O'Brien S, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. New England Journal of Medicine 2003;348:994-1004.)
- (Corm S, Leoroyer A, Wemeau M, Bregman B, Oukessou A, Preudhomme C et al. A retrospective 20-year survey of the incidence of chronic myeloid leukemia in the northern France region. Blood in press, anticipated November 2006)