



Mellékhatás menedzsment költségének változása az onkoterápia fejlődésével nem-kissejtes tüdőrák esetében

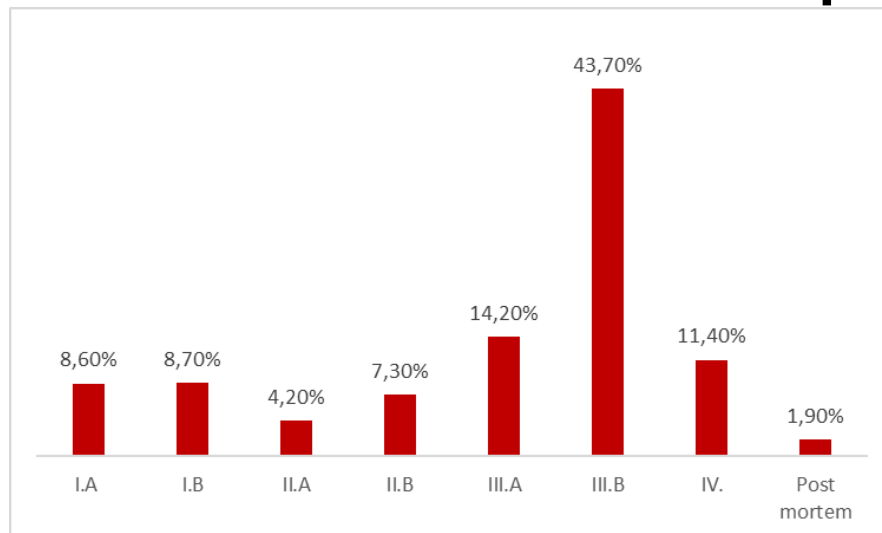
2017. 06. 23.

BERKI JÚLIA¹, VÁRNAI MÁTÉ¹, DR. RUMSZAUER ÁGNES¹, DR. GERENCSÉR ZSOLT¹,
RÓZSA PÉTER PHD^{1,2}

1: MediConcept Kft., 2: ELTE- Egészségpolitika és Egészség-gazdaságtan Tanszék

Epidemiológia

- **Incidencia (tüdőrák): 11 646 fő** (*Nemzeti Rákregiszter 2014*)
- **Mortalitás (tüdőrák): 8 733 fő** (*KSH, 2014*)
- **Az esetek 74%-a nem-kissejtes tüdődaganat** (*Korányi Bulletin, 2016*)
- **Stádium a felfedezés időpontjában** (*Korányi Bulletin, 2016*)



Forrás: Korányi Bulletin, 2016

A terápiás paletta fejlődése



- **Citotoxikus kemoterápia:** Daganatos sejtek elpusztítása
- **Célzott terápia:** Meghatározott molekuláris célpontra irányul (EGFR, KRAS, VEGF, ALK)
 - Egyéb
 - Pemetrexed nem biológiai terápia, de célpontra hat (folsav)
 - Bevacizumabot kemoterápiával kombinációban alkalmazzák
 - Nintedanibet kemoterápiával kombinációban alkalmazzák
- **Immunoterápia:** Szervezet saját védekezőképességének serkentése a daganatos sejtek ellen
 - Immunellenőrzőpont-gátlás: CTLA-4-gátlás; PD-1 gátlás; PD-L1 gátlás

Hazai terápiás lehetőségek

- **Kemoterápiás protokollok** (*11/2012 NEFMI rendelet*)
 - 48 kemoterápiás protokoll (kivéve: radioterápia, 18 év alatti)
 - 17 különböző hatóanyag
- **Tételes finanszírozás** (*9/1993 NM rendelet*)
 - pemetrexed, gefitinib, erlotinib, afatinib, nintedanib, bevacizumab
- **Egyedi méltányosság keretében hozzáférhető terápiák**
(*Gyógyszerforgalmi adatok*)
 - crizotinib, ceritinib, pembrolizumab, nivolumab
- **Egyéb, küszöbön álló készítmények** (*NCCN 2017.v3*)
 - alectinib, atezolizumab

Finanszírozási protokoll

- **31/2010 EüM rendelet 40. számú melléklet:** Lokálisan kiterjedt inoperábilis és áttétes nem-kissejtes tüdőrák (NSCLC) diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendje



EGFR mutáció pozitív:

- 1L: gefitinib (adenocc.), erlotinib (adenocc.), afatinib (adenocc.), platina-alapú kombinált ChT
- 2L: pemetrexed (nsq.), platina-alapú kombinált ChT, gefitinib, erlotinib, afatinib, nintedanib+TXT (adenocc.)
- ≥ 3 L: citotoxikus monoterápia, gefitinib, erlotinib, afatinib, nintedanib+TXT (adenocc.)

EGFR mutáció negatív:

- 1L: platina-alapú kombinált ChT +/- bevacizumab (\rightarrow fenntartó bevacizumab) (adenocc.), cisplatin+pemetrexed (nsq.)
- 2L: docetaxel, pemetrexed (nsq.), erlotinib (KRAS-vad adenocc.), nintedanib+TXT (adenocc.)
- ≥ 3 L: erlotinib (KRAS-vad adenocc.), nintedanib+TXT (adenocc.), citotoxikus monoterápia

A kutatás célja

Azon hipotézis vizsgálata, miszerint a nem-kissejtes tüdődaganat terápiás palettájának fejlődésével, a mellékhatás menedzsment költsége csökkent.

Vizsgált hatóanyagok

- 9/1993 NM rendelet; 11/2012. NEFMI rendelet és szakértői vélemény alapján

Kemoterápiával kombinált célzott terápia	Célzott terápia	Immunterápia
<ul style="list-style-type: none">• Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin• Pemetrexed + Cisplatin• Nintedanib + Docetaxel	<ul style="list-style-type: none">• Gefitinib• Erlotinib• Afatinib• Crizotinib• Ceritinib• Alectinib• Pemetrexed	<ul style="list-style-type: none">• Pembrolizumab• Nivolumab• Atezolizumab

- Base case: Pemetrexed kemoterápia
- Szcenárió: Pemetrexed célzott terápia

Mellékhatás előfordulási gyakoriságok forrása

- **Mellékhatás előfordulási gyakoriságok forrása: PubMed**
 - Beválogatási kritérium:
 - Fázis III. klinikai vizsgálat
 - IIIB/IV stádium NSCLC indikáció
- **Vizsgált terápia és komparátor kar összehasonlítása**
 - Kizárási kritérium:
 - Kemoterápiától eltérő terápia a komparátor karon (egyéb hatóanyag, placebo kontroll)
 - A magyar terápiás gyakorlatnak nem megfelelő alkalmazás
 - Neoadjuváns/adjuváns/fenntartó terápia
 - Hozzáadott egyéb hatóanyag/radioterápia
- **Grade 3-4 mellékhatások** (terápiával összefüggő/bármely okra visszavezethető)
- **Klinikai vizsgálatban jelentett nem kívánatos események vizsgálata**

Beválogatott klinikai vizsgálatok

Hatóanyag	Komparátor	Terápiás vonal	Klinikai vizsgálat
BEV+CBP+TAX	CBP + TAX	1L	E4599
BEV+CBP+TAX	CBP + TAX	1L	BEYOND
PEM + CDDP	GEM + CDDP	1L	Scagliotti, 2008
PEM + CDDP	TXT + CDDP	1L	TRAIL
Pemetrexed	TXT	2L	Nasser, 2004
Nintedanib + TXT	TXT + Placebo	>1L	LUME – Lung1
Gefitinib	TXT	>1L	INTEREST
Gefitinib	CBP + TAX	1L	IPASS
Erlotinib	Standard kemoterápia*	1L	EURTAC
Erlotinib	GEM + CBP	1L	OPTIMAL
Erlotinib	GEM + CDDP	1L	ENSURE
Erlotinib	Docetaxel	2L, 3L	DELTA
Erlotinib	Standard kemoterápia**	1L	TITAN
Crizotinib	PEM + CDDP	1L	PROFILE 1014
Crizotinib	Standard kemoterápia***	2L	PROFILE 1007
Ceritinib	PEM + platina	1L	ASCEND-4
Afatinib	GEM + CDDP	1L	LUX-Lung-6
Afatinib	PEM + CDDP	1L	LUX-Lung-3
Pembrolizumab	TXT	2L	KEYNOTE-010
Pembrolizumab	Standard kemoterápia****	1L	KEYNOTE-024
Nivolumab	TXT	>1L	CHECKMATE-057
Nivolumab	TXT	>1L	CHECKMATE-017
Atezolizumab	TXT	2L, 3L	OAK

Alectinib: nincs kemoterápiával összehasonlító fázis III. vizsgálat

**platina+TXT/GEM*

***platina+TXT/GEM/VNB/TAX*

**** PEM, TXT*

***** platina+PEM/GEM/TAX*

Mellékhatás menedzsment költsége

- **Forrás**
 - Orvosságértői vélemény CTCAE 4.0 és hazai terápiás gyakorlat alapján
 - *Publikus gyógyszerörzs 2017. 05. 01., HBCs Törzs 2016. 08.01., Járóbeteg törzs 2017. 01. 01.*
- **Módszertan**
 - 21 napra (átlagos terápiás ciklusra) vetített költségek (egységköltség)
 - Egységköltségek elszámolása minden terápia esetében
 - Mellékhatás előfordulási gyakorisággal súlyozott költségek

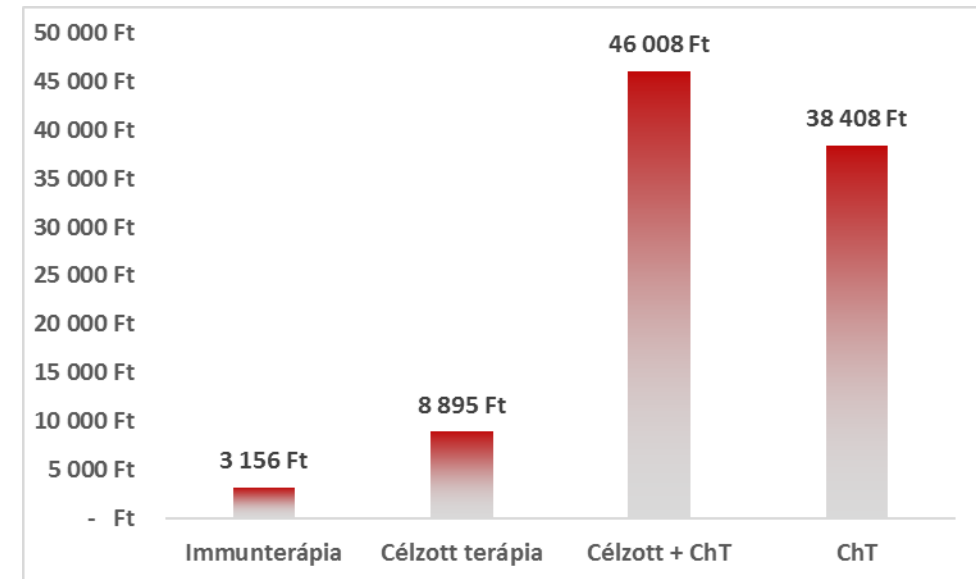
Eredmények: Leggyakoribb és legkölségesebb mellékhatások

- **73 azonosított mellékhatás**
- **56 mellékhatáshoz rendeltünk költséget** (nem feltétlenül eltérő)

(Nem határoztunk meg költséget nem támogatott készítményekkel történő terápiák és laboreltérések esetében.)

- **Maximum egységköltség:** 399 794 Ft (nephritis)
- **Minimum egységköltség:** 1 076 Ft (infúziós reakció)
- **Leggyakoribb mellékhatás**
 - Kemoterápia: neutropenia (32,76%), (leukopenia, 9,78%), anémia (5,43%), lázas neutropenia (4,96%)
 - Célzott terápia + kemoterápia: neutropenia (36,01%), (leukopenia, 10,75%), lázas neutropenia (5,91%), (ALT növekedés, 4,18%), hasmenés (3,61%)
 - Célzott terápia: bőrkiütés (5,12%), hasmenés (3,78%), (ALT növekedés; 2,40%), neutropenia (2,13%)
 - Immunterápia: gyengeség (1,78%), anémia (1,38%), (dyspnoe; 0,99%), hasmenés (0,92%)

Mellékhatás menedzsment költség terápiás csoportonként



Eredmények

Hányszoros a különbség a mellékhatás menedzsment költségében?

BASE CASE

Kemoterápia vs. Célzott terápia + Kemoterápia

0,87
(tartomány: 0,39 – 1,44)

Kemoterápia vs. Célzott terápia

8,36
(tartomány: 0,87 – 42,64)

Kemoterápia vs. Immunterápia

57,79
(tartomány: 2,11-210,97)

SZCENÁRIÓ

Kemoterápia vs. Célzott terápia + Kemoterápia

1,47
(tartomány: 0,39 – 2,78)

Kemoterápia vs. Célzott terápia

11,17
(tartomány: 1,22 – 42,64)

Kemoterápia vs. Immunterápia

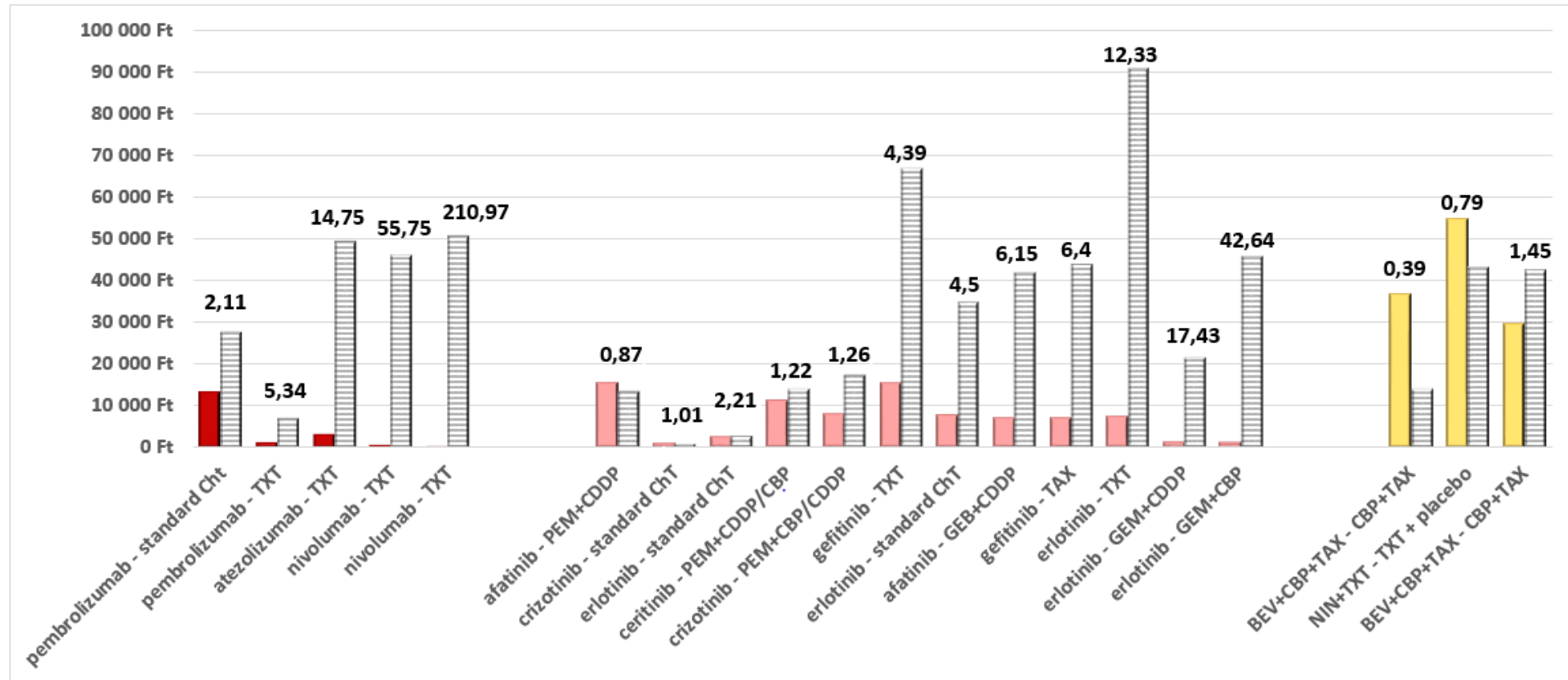
71,71
(tartomány: 5,35 – 210,97)

Eredmények (base case)

Immunterápia
vs.
Kemoterápia

Célzott terápia
vs.
Kemoterápia

Célzott terápia + ChT
vs.
Kemoterápia



Következtetés

Az új hatásmechanizmusok megjelenésével...

- változott a mellékhatás profil,
- a mellékhatások kisebb arányban jelentkeznek,
- a mellékhatások kevesebb költséget generálnak,
- a mellékhatások könnyebben tolerálhatók.



A kutatás hipotézise beigazolódott

A nem-kissejtes tüdődaganat terápiás palettájának fejlődésével, a mellékhatás menedzsment költsége csökkent.



Köszönöm a megtisztelő figyelmet!

Strategy. Expertise. Success.