

Palonosetron – kosteneffektive Prävention der Chemotherapie-induzierten Übelkeit und Erbrechen (CINV)

E. Walter¹, S. Zehetmayr¹, G. Achzet²

¹ IPF Institut für Pharmakoökonomische Forschung, Wien, Österreich; ² CSC Pharmaceuticals Handels GmbH, Bisamberg, Österreich

HINTERGRUND

Trotz der immer fortschreitenden Entwicklungen in der onkologischen Supportivtherapie leiden viele Patienten, denen aufgrund einer Tumorerkrankung eine Chemotherapie verabreicht wird, immer noch unter Übelkeit und Erbrechen, obwohl sie mit Antiemetika therapiert werden¹.

Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV) beeinträchtigt nicht nur die Lebensqualität der betroffenen Patienten und generiert durch weitere Behandlungsmaßnahmen eine zusätzliche finanzielle Belastung sondern kann in seltenen Fällen bis zum Abbruch der Chemotherapie führen und damit das eigentliche kurative Ziel der Krebstherapie gefährden.

Konventionelle 5HT₃-Rezeptor-Antagonisten stellen generell einen Meilenstein in der Therapie von CINV-Patienten dar, die eine mäßig oder hoch emetogene Chemotherapie (MEC oder HEC) erhalten. Jedoch leidet eine immer noch sehr große Anzahl der Patienten unter akuter Emesis. Ein noch größeres Problem stellt das verzögerte Erbrechen an den Tagen 2-5 dar, was die wiederholte Gabe konventioneller 5HT₃-Rezeptor-Antagonisten (Ondansetron, Granisetron, Tropisetron und Dolasetron) erfordert².

Im Vergleich zu konventionellen 5HT₃-Rezeptor-Antagonisten weist der neue 5HT₃-Rezeptor-Antagonist Palonosetron eine längere Plasmahalbwertszeit von etwa 40 Stunden sowie eine erhöhte Bindungsaffinität auf, wodurch eine erhöhte Wirksamkeit erzielt sowie eine wiederholte Gabe in der verzögerten Phase vermieden werden kann³.

ZIELSETZUNG

Das Ziel der Kosten-Effektivitäts-Analyse lag in der ökonomischen Bewertung der Prävention von Übelkeit und Erbrechen (CINV) bei mäßig und hoch emetogener Chemotherapie (MEC und HEC), aufgrund einer Krebserkrankung, mit Palonosetron.

METHODE

Die Kosten-Effektivitäts-Analyse wurde mit Hilfe eines Entscheidungsmodells (Abbildung 1) durchgeführt.

Der Analyse liegen die klinischen Daten der Studien Gralla et al. (2003)³, Stewart et al. (1995)⁴ und Aapro et al. (2006)⁵ zugrunde.

Die Analyse vergleicht den neuen 5HT₃-Rezeptor-Antagonist Palonosetron (Aloxi[®]) mit dem laut IMS Health 2005 meist verkauften konventionellen 5HT₃-Rezeptor-Antagonisten Ondansetron (Zofran[®]) iv.

*Aloxi[®] ist indiziert zur Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung und zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung.

**Zofran[®] ist indiziert zur Bekämpfung von durch zytotoxische Chemotherapie oder Strahlentherapie induzierter Emesis und Nausea. Prophylaxe und Therapie der postoperativen Emesis und Nausea.

Palonosetron 0,25mg wird als einmaliger intravenöser (iv) Bolus kurz vor Beginn der Chemotherapie verabreicht^{3,7}.

Ondansetron 8mg iv wird unmittelbar vor der zytostatischen Therapie verabreicht. Darüber hinaus erfolgt in den ersten 24 Stunden (akute Phase) die Verabreichung einer 8mg Filmtablette. In der verzögerten Phase (24-120 Stunden) wird jeweils 2x pro Tag Ondansetron 8mg oral verabreicht⁸.

Perspektiven: Gesundheitssystem, Krankenhaus, Krankenversicherung

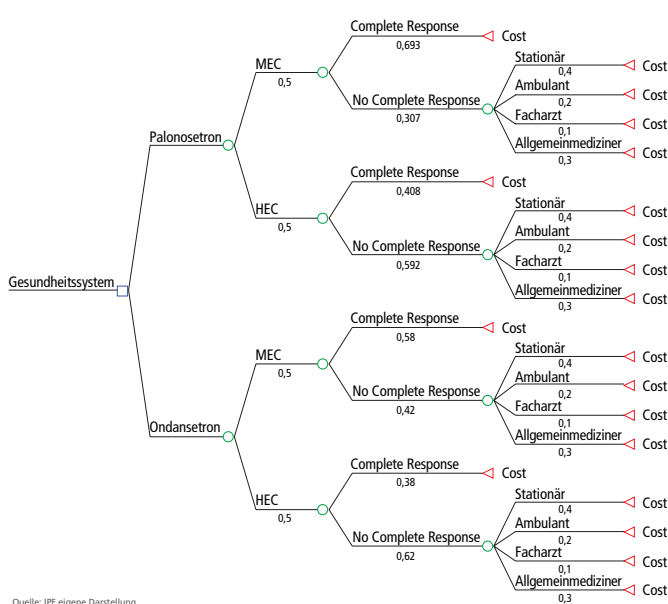
Betrachtungszeitraum: Akute und verzögerte CINV Phase von 5 Tagen (0-120 Stunden)

Patientenpopulation: Krebspatienten mit CINV bei MEC und HEC; Durchschnittsalter zwischen 50 und 55 Jahren; überwiegend weibliche Patienten; vorherrschende Krebsart der Brustkrebs; vornehmlich Anthrazyklin und Cyclophosphamid enthaltende Chemotherapie.

Die pharmakoökonomische Analyse wurde gemäß den österreichischen Guidelines „Guidelines zur gesundheitsökonomischen Evaluation – Konsensuspapier“ durchgeführt⁹.

Zur Ergebnisermittlung wurde die Software Data TreeAge (Version 6 TreeAge-Software, Inc Willamstown, Massachusetts, USA) herangezogen.

Abb. 1: Entscheidungsmodell



Die österreichische Behandlungspraxis und der Ressourcenverbrauch wurden durch ein Delphi Panel erhoben¹⁰.

Bei den Kosten wurden alle direkten medizinischen Kostenfaktoren, die für die jeweilige Perspektive relevant sind, berücksichtigt (Tabelle 1). Indirekte Kosten wurden im Rahmen der vorliegenden Analyse nicht bewertet.

Tab. 1: Direkte Kosten je Perspektive

Perspektive des Gesundheitwesens	
Krankenanstalten (KH)	Krankenversicherung (KV)
Arzneimittelkosten (stationärer Bereich)	Arzneimittelkosten (niedergelassener Bereich)
Stationäre Kosten	Konsultationen (Allgemeinmediziner, Facharzt)
Leistungen der Spitalsambulanzen (Anteil KV)	Leistungen der Spitalsambulanzen (Anteil KH)

Quelle: IPF eigene Darstellung

Zur Beurteilung der Wirksamkeit, getrennt nach MEC und HEC, wurde der Outcomeindikator Complete Response (CR) – Anteil der erfolgreich behandelten Patienten – nach 0-120 Stunden herangezogen.

Complete Response wurde definiert als: "No emetic episode and no need for rescue medication".

Outcome – Mäßig Emetogene Chemotherapie (MEC):

Der indirekte Vergleich der klinischen Daten der Studien Gralla et al. (2003)³ und Stewart et al. (1995)⁴ ergab einen Outcome von 69,3% für Palonosetron und 58,0% für Ondansetron, in der Prävention von Übelkeit und Erbrechen (CINV) bei mäßig emetogener Chemotherapie (MEC) aufgrund einer Krebserkrankung.

Outcome – Hoch Emetogene Chemotherapie (HEC):

Der Outcome für Palonosetron wurde der klinischen Studie Aapro et al. (2006)⁵ entnommen.

Da keine klinischen HEC-Studien mit der in Österreich üblichen Ondansetron Dosierung von 8mg iv plus 8mg oral (Tag 1) und 2x8mg oral (Tag 2-5) vorlagen, wurde für die Berechnung des Outcomes CR (0-120 Stunden) ein Multiplikator, generiert aus den MEC Studien Gralla et al. (2003)³ und Stewart et al. (1995)⁴, herangezogen.

Multiplikator = $\frac{A_{MEC}}{B_{MEC}}$ A= Ondansetron (8mg iv plus 8mg oral (Tag 1) + 2x8mg oral (Tag 2-5)) Outcome der Studie Stewart et al. (1995)⁴
B= Ondansetron (32mg iv (Tag1)) Outcome der Studie Gralla et al. (2003)³

Der Multiplikator wurde auf den Outcome (CR) des Therapiearmes Ondansetron 32mg iv (Tag 1) der Studie Aapro et al. (2006)⁵ angewendet.

Palonosetron 0,25mg iv (Tag 1) wies somit einen Outcome von 40,8%, Ondansetron 8mg iv plus 8mg oral (Tag 1) und 2x8mg oral (Tag 2-5) einen Outcome von 38,0%, in der Prävention von Übelkeit und Erbrechen (CINV) bei hoch emetogener Chemotherapie (HEC) aufgrund einer Krebserkrankung, auf.

Tab. 2: Outcome

MEC			
Arzneimittel	Dosierung	CR (0-120 Std.)	Quelle
Palonosetron	einmalig 0,25mg iv (Tag 1)	69,3%	Gralla et al. 2003
Ondansetron	8mg iv plus 8mg oral (Tag 1) 2x8mg oral (Tag 2-5)	58,0%	Stewart et al. 1995

HEC			
Arzneimittel	Dosierung	CR (0-120 Std.)	Quelle
Palonosetron	einmalig 0,25mg iv (Tag 1)	40,8%	Aapro et al. 2006
Ondansetron	8mg iv plus 8mg oral (Tag 1) 2x8mg oral (Tag 2-5)	38,0%	eigene Berechnungen

Quelle: IPF eigene Darstellung

Der Outcome der Vergleichsalternativen des Entscheidungsmodells ergab sich aus den gewichteten MEC und HEC Outcomes der beiden Therapiealternativen Palonosetron und Ondansetron.

Die durchschnittliche %-Verteilung der MEC und HEC Chemotherapieschemen ausgewählter Krebsarten in Österreich liegt gemäß Delphi Panel (2006)¹⁰ bei 50%:50% (MEC:HEC). Das Verhältnis entspricht den europäischen Daten von Bridgehead (2004)¹¹.

Palonosetron wies einen durchschnittlichen CR (0-120 Std.) von 55%, Ondansetron einen durchschnittlichen CR (0-120 Std.) von 48% auf.

ERGEBNISSE

Tab. 3: Ergebnisse der Kosteneffektivitäts-Analyse

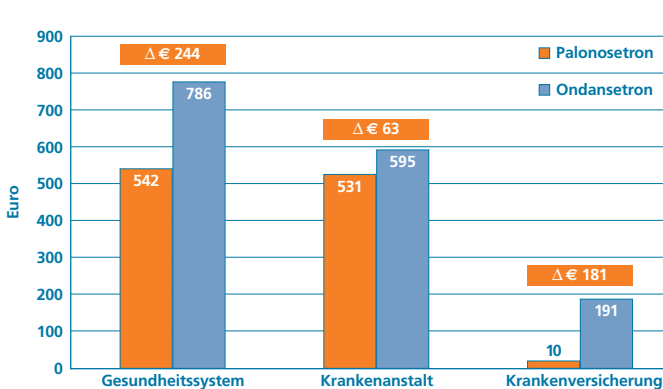
Perspektive	Palonosetron	Ondansetron
Outcome - Complete Response (CR)	55%	48%
Gesundheitssystem		
Ø Gesamtkosten pro Patient	298,45	377,39
Differenz		78,94
Kosten pro erfolgreich behandelten Patienten (CER)	542,14	786,23
Differenz CER		244,09
ICER		Wird dominiert
Krankenanstalten		
Ø Gesamtkosten pro Patient	292,56	285,30
Differenz		7,26
Kosten pro erfolgreich behandelten Patienten (CER)	531,44	594,38
Differenz CER		62,94
ICER		102,98
Krankenversicherung		
Ø Gesamtkosten pro Patient	5,90	92,09
Differenz		86,19
Kosten pro erfolgreich behandelten Patienten (CER)	10,72	191,85
Differenz CER		181,13
ICER		Wird dominiert

Quelle: IPF eigene Darstellung

Die Ergebnisse der Kosten-Effektivitäts-Analyse zeigen, dass die antiemetische Supportivtherapie bei Krebspatienten mit Palonosetron aus allen dargestellten Perspektiven kosteneffektiver als eine Behandlung mit Ondansetron ist.

Das Einsparungspotenzial von Palonosetron versus Ondansetron liegt je nach Perspektive zwischen 62,94 EUR und 244,09 EUR pro erfolgreich behandelten Patienten (Abbildung 2).

Abb. 2: Kosten-Effektivitäts-Relationen

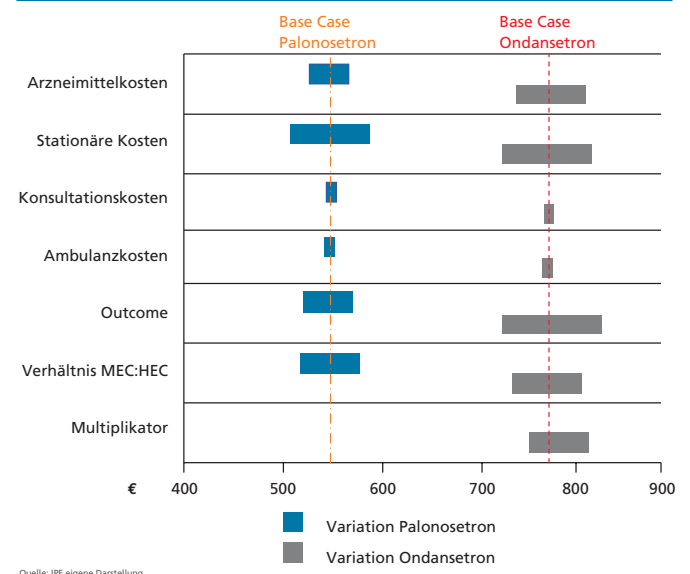


Quelle: IPF eigene Darstellung

SENSITIVITÄTSANALYSE

Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden die unsicheren Parameter über eine bestimmte Bandbreite variiert, um ihre Auswirkungen auf das Ergebnis zu analysieren.

Abb. 3: Sensitivitätsanalyse - Perspektive des Gesundheitssystems



Quelle: IPF eigene Darstellung

Aus der Perspektive des Gesundheitssystems (Abbildung 3) und der Krankenversicherung zeigte die Sensitivitätsanalyse in allen Variationen ein nicht sensitives und somit robustes Ergebnis. Aus der Perspektive der Krankenkassen wies die Analyse, mit Ausnahme der Variation der stationären Kosten und des Outcomes, ein robustes Ergebnis auf.

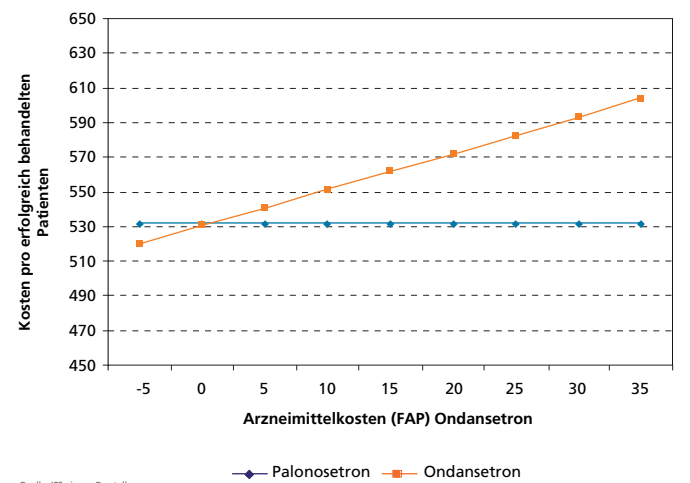
EXKURS: KOSTENÄQUIVALENZ-ANALYSE

Aus der Perspektive der Krankenkassen wurde in einem Exkurs die Kostenäquivalenz pro erfolgreich behandelten Patienten analysiert.

Dabei wurden die Arzneimittelkosten von Ondansetron (Base Case 30,74 EUR) variiert, um festzustellen, ab welchem Punkt Ondansetron die kosteneffektive Behandlungsalternative darstellen würde.

Im Rahmen der Kostenäquivalenz-Analyse wurden alle Einflussparameter – Behandlungskosten, Outcomes sowie die Arzneimittelkosten von Palonosetron – konstant gehalten. Lediglich die Arzneimittelkosten des Vergleichspräparates Ondansetron wurden variiert.

Abb. 4: Kostenäquivalenz pro erfolgreich behandelten Patienten



Quelle: IPF eigene Darstellung

Die Kostenäquivalenz von Ondansetron liegt aus der Perspektive der Krankenkassen bei 0,76 EUR pro behandelten Patienten. D.h. verursacht Ondansetron während des gesamten Betrachtungszeitraums von 5 Tagen Arzneimittelkosten in der Höhe von insgesamt 0,76 EUR, so sind beide Alternativen gleichwertig. Liegen die Arzneimittelkosten darunter, ist Ondansetron die kosteneffektive Alternative. Liegen die Arzneimittelkosten aus der Perspektive der Krankenkassen über 0,76 EUR pro behandelten Patienten, so bleibt Palonosetron die kosteneffektive bzw. dominante Strategie.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Kosten-Effektivitäts-Analyse zeigte, dass es sich bei Palonosetron, aus allen dargestellten Perspektiven, um eine kosteneffektive Strategie bei der Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (CINV) handelt.

Die Sensitivitätsanalyse bestätigte Palonosetron als dominante Strategie in der Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (CINV).

REFERENZEN

- 1 Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P. et al.; Incidence of Chemotherapy-induced Nausea and Emesis after Modern Antiemetics – Perception versus Reality. Cancer 2004 May 15, 100 (10): 2261-8
- 2 Helsinn et al; Produktmonographie Aloxi®, Ribosepharm 2005
- 3 Gralla R., Lichinitser M., Van der Vegt S. et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. In: Annals of Oncology 14: 1570-1577, 2003
- 4 Stewart A., McQuade B., Cronje J.D.E. et al.; Ondansetron Compared with Granisetron in the Prophylaxis of Cyclophosphamide-induced Emesis in Out-Patients: A Multicentre, Double-Blind, Double-Dummy, Randomised, Parallel-Group Study. In: Oncology 1995; 52:202-210
- 5 Aapro M., Grunberg SM, Manikhas GM et al.; A phase III, double-blind, randomized trial of Palonosetron compared with Ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. Ann Oncol. 2006 Sep;17(9):1441-9
- 6 IMS Health; Der Pharmazeutische Markt Österreich (DPMÖ), 2005
- 7 Fachinformation Aloxi®, www.ami-info.at, 2006
- 8 Fachinformation Zofran®, www.ami-info.at, 2006
- 9 Walter E. Österreichische Guidelines zur gesundheitsökonomischen Evaluation, in: PharmacoEconomics – German Research Articles 2006; 4(2): 55-63
- 10 Delphi Panel; Teilnehmer – Herr Dr. Basil Al-Sayegh (KH Wiener Neustadt), Herr Dr. Alois Lang (LKH Feldkirch), Herr Bernhard Glawogger (AHOP), Herr Prof. Dr. Singer (Med. Universität Wien), Herr Prof. Dr. Wolf Stühlinger (TILAK). Die Befragung wurde mithilfe von Fragebögen im 1. Halbjahr 2006 durchgeführt.
- 11 Bridgehead International, Palonosetron – Core Pricing and Reimbursement Dossier Europe, Confidential Dossier, 2004