

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ ORIGINAL ARTICLES

ENFORTUMAB VEDOTIN ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ СЛЕД НЕУСПЕХ С PD-1/PD-L1 ИНХИБИТОР – АНАЛИЗ НА ЕФЕКТИВНОСТТА НА РАЗХОДИТЕ

Тони Веков¹, Макрета Драганова², Надя Велева¹, Елена Дарачева³, Валентина Белчева⁴, Живко Колев⁴

¹Факултет по фармация, Медицински университет – Плевен

²Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Плевен

³Факултет по обществено здраве и здравни грижи, Университет „Проф. А. Златаров“ – Бургас

⁴Факултет „Фармация“, Медицински университет – Варна

ENFORTUMAB VEDOTIN FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH UROTHELIAL CANCER AFTER FAILURE OF THE TREATMENT WITH PD-1/PD-L1 INHIBITOR—COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS

Toni Vekov¹, Makreta Draganova², Nadia Veleva¹, Elena Daracheva³, Valentina Belcheva⁴, Jivko Kolev⁴

¹Faculty of Pharmacy, Medical University–Pleven

²Faculty of Public Health, Medical University–Pleven

³Faculty of Public Health and Health Care, „Prof. A. Zlatarov” University–Burgas

⁴Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Въведение: Ракът на пикочния мехур (bladder cancer, BC) е сред най-честите злокачествени заболявания в индустриално развитите страни. Заболяемостта от BC нараства с възрастта и е почти 3 пъти по-честа при мъжете, отколкото при жените. Терапията на BC при възрастни пациенти с локално авансирал или метастазирал BC, които преди това са получавали химиотерапия, съдържа платина и PD-1/PD-L1 инхибитор, изисква включване на enfortumab vedotin (EV) или химиотерапия, базирана на docetaxel или paclitaxel.

Цел: Да се извърши моделиране на локални данни за разходи и здравни ползи в дългосрочен план от приложението на алтернативните здравни технологии за лечение на пациенти с BC, за да се вземе решение коя терапия има преимущество относно съотношението на терапевтичната ефикасност и ефективността на разходите.

Материал и методи: Входните данни в използвания прогностичен модел са измерени и оценени като клинични крайни точки в многоцентровото рандомизирано клинично изпитване EV-301. Моделираните данни за бъдещи здравни ползи и разходи след края на клиничното изпитване се основават на модел на Марков с три здравни състояния, едно от които абсорбиращо.

Изводи: Въпреки терапевтичното си превъзходство, enfortumab vedotin в сравнение с химиотерапия (docetaxel, paclitaxel) не е разходно ефективен подход за лечение на пациенти с уротелен карцином след неуспех с PD-1/PD-L1 инхибитори. Единствената причина за това е твърде високата му цена. Стойността на съотношението на допълнителните разходи и здравни ползи на enfortumab vedotin е около 659 000 лв./QALY и значително надвишава прага за ефективност на разходите (ICER ≤50 000 лв./QALY), който се равнява на трикратно увеличаване брутен вътрешен продукт на човек от населението в България за предходната година.

Ключови думи: рак на пикочния мехур/локално авансирал или метастазирал/нови терапии, enfortumab vedotin, химиотерапия/docetaxel или paclitaxel, анализ разход/ефективност

ABSTRACT

Introduction: Bladder cancer (BC) is one of the most common malignancies in industrialized countries. The incidence of BC increases with age and is almost 3 times more common in men than in women. The therapy in adult patients with locally advanced or metastatic BC who have previously received chemotherapy containing platinum and a PD-1/PD-L1 inhibitor requires the inclusion of enfortumab vedotin (EV) or docetaxel- or paclitaxel-based chemotherapy.

Aim: The aim of the study is to model local data on long-term costs and health benefits from the application of alternative health technologies for the treatment of patients with BC to decide which therapy has an advantage in terms of the ratio of therapeutic efficacy and cost-effectiveness.

Materials and Methods: Inputs in the prognostic model used were measured and evaluated as clinical endpoints in the EV-301 multicentre randomized clinical trial. The modelled data on future health benefits and costs after the end of the clinical trial are based on Markov's model with three health conditions, one of which is absorbent.

Conclusion: Despite therapeutic superiority of enfortumab vedotin over chemotherapy (docetaxel, paclitaxel), it is not a cost-effective approach to treat patients with urothelial carcinoma after failure with PD-1/PD-L1 inhibitors. The only reason for this is its high price. The value of the cost-benefit ratio of enfortumab vedotin is around BGN 659,000/QALY and significantly exceeds the cost-effectiveness threshold (ICER \leq BGN 50,000/QALY), which is equal to three times the gross domestic product per capita of the population in Bulgaria for the previous year.

Keywords: bladder cancer/locally advanced or metastatic/new therapies, enfortumab vedotin, chemotherapy/docetaxel or paclitaxel, cost-effectiveness analysis

ВЪВЕДЕНИЕ

Ракът на пикочния мехур (bladder cancer, BC) е едно от най-често срещаните злокачествени заболявания в индустриално развитите страни. Заболяемостта от BC нараства с възрастта и е почти три пъти по-чест при мъжете, отколкото при жените (1).

Рисковите фактори за BC включват тютюнопушене, фамилна анамнеза, предишна лъчева терапия, чести инфекции на пикочния мехур, излагане на определени химически агенти, както и носителство на определени генетични вариации (2).

В Европейския съюз (ЕС) през 2020 г. при пациенти от мъжки пол BC се класира на четвърто място по честота на онкологичните диагнози, характеризирайки се със заболяемост от 58,9/100 000 мъже. При жените в ЕС BC е на десето място по честота със заболяемост: 13,4/100 000 жени. Показателите за смъртност са съответно 18,8/100 000 и 4,2/100 000 за мъжки и женски пол (3).

В България регистрираните заболяемост (43,3/100 000) и смъртност (17,8/100 000) от BC при мъжете са по-ниски от средните нива на тези показатели в ЕС. При жените също се констатира подобна тенденция – заболяемост 10,5/100 000 и смъртност 3,5/100 000 (4).

Всички представени епидемиологични данни обосновават социалната значимост на заболяването и непрекъснато увеличаващите се публични разходи за лечението му.

Цитотоксичните лекарства, които се прилагат при BC, имат специфична противотуморна активност, място на действие и токсичност. Дозата на цитостатика се изчислява спрямо телесното тегло, както и от това дали цитостатикът се прилага самостоятелно или в комбинация с други лекарства. Дозата може да бъде титрирана и приспособена към пациента в зависимост от броя на неутрофилните клетки, чернодробната и бъбречната функция, както и във връзка с данните за предварително отчетени нежелани реакции (5).

Терапията на BC при възрастни пациенти с локално авансирал или метастазирал BC, които преди това са получавали химиотерапия, съдържа платина и PD-1/PD-L1 инхибитор, изисква включване на enfortumab vedotin (EV) или химиотерапия, базирана на docetaxel (DOC) или paclitaxel (PAC).

EV е конюгатно анти тяло, насочено към адхезионен протеин nestin-4, който се намира на повърхността на уротелните ракови клетки. Състои се от изцяло човешко IgG1 капа анти тяло, конюгирано с разрушаващото микротубулите вещество monomethyl auristatin E (MMAE). MMAE протеолитично се освобождава в раковата клетка и разрушава нейната микротубулна мрежа, като предизвиква апоптоза (6).

В резултат на увеличаващите се възможности за терапевтичен избор за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал или метастазирал BC, които преди това са имали неуспех с платина-съдържаща

химиотерапия и/или PD-1/PD-L1 инхибитор, е необходимо достъпните алтернативни здравни технологии да бъдат оценени от гледна точка на сравнителната терапевтична ефикасност и ефективността на разходите.

За целта е приложима икономическа оценка на тази здравна технология от типа разход/ефективност (cost-effectiveness analysis, CEA) (7,8). Посредством нея могат да се анализират терапии, които имат еднакъв ефект в резултат от провеждането им, но изразен с различна величина (9).

ЦЕЛ

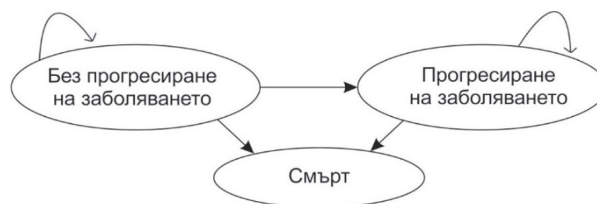
Целта на изследването е да се извърши моделиране на локални данни за разходи и здравни ползи в дългосрочен план от приложението на алтернативните здравни технологии за лечение на пациенти с ВС, за да се вземе решение коя терапия има преимущество относно съотношението на терапевтичната ефикасност и ефективността на разходите.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Входните данни в използвания прогностичен модел са измерени и оценени като клинични крайни точки в многоцентровото рандомизирано клинично изпитване EV-301 (10).

Моделите данни за бъдещи здравни ползи и разходи след края на клиничното изпитване се основават на модел на Марков с три здравни състояния, от които едно абсорбиращо (11). В теорията на вероятностите моделът на Марков е стохастичен модел, използван за моделиране на псевдослучайно променящи се системи. Предполага се, че бъдещите състояния зависят само от текущото, а не от събитията настъпили преди него.

Структурата на модела е представена на фиг. 1.



Фиг. 1. Структура на модела

В модела са включени всички възможни здравни състояния, отразяващи хода на заболяването и са предвидени всички вероятности за преход от едно в друго здравно състояние.

Входните данни в модела обхващат клиничните крайни точки: обща преживяемост (overall survival, OS), преживяемост без прогресиране на заболяването (progression-free survival, PFS), честота на обективен отговор (objective response rate, ORR) и продължителност на отговора (duration of response, DoR), идентифицирани и измерени в клиничното изпитване EV-301.

Времевият хоризонт на модела е до живот. Разходите и ползите са дисконтирани с 3,5% годишно. Избраната перспектива е гледната точка на третата страна – платец. Основните елементи на приложението модел са представени в табл. 1.

Моделирането е извършено с помощта на софтуерен продукт Tree AgePro Healthcare (12).

Проведен е анализ разход/ефективност на алтернативните здравни технологии, предназначени за лечение на пациенти с ВС. Изчислено е инкременталното съотношение на допълнителни разходи и допълнителни здравни ползи на изследваните алтернативни терапии. За оценяване на несигурност-

Табл. 1. Елементи на икономическия анализ

Елементи на анализа	Параметри
Сравнителни алтернативи	EV, DOC, PAC
Анализ на перспективата	Перспектива на платеща
Времеви хоризонт	До живот
Метод на анализа	CEA
Ползи за здравето	QALY
Метод за личностна оценка на ползите за здравето	EQ-5D
Включване на производствени въздействия	Не са приложими с избраната перспектива
Дисконтиране	3,5% за разходите и ползите
Метод за оценка на несигурността	DSA, PSA

Използвани съкращения: EV – enfortumab vedotin, DOC – docetaxel, PAC – paclitaxel, CEA – cost-effectiveness analysis, QALY – quality-adjusted life years, EQ-5D – EuroQol-5 dimensions, DSA – deterministic sensitivity analysis, PSA – probabilistic sensitivity analysis

та са използвани детерминистичен и вероятностен анализ на чувствителността.

РЕЗУЛТАТИ

В анализа са включени възрастни пациенти с локално авансирал или метастазирал уротелен карцином, които преди това са получавали химиотерапия, съдържаща платина и/или PD-1/PD-L1 инхибитор. Други подгрупи пациенти не са включвани в анализа.

Сравнителният анализ на данните за терапевтична ефикасност и безопасност, измерени като първични и вторични крайни точки в клиничното изпитване, е представен в табл. 2.

Структурата и дизайнът на рандомизираното клинично изпитване са представени в табл. 3.

Моделираните здравни ползи чрез модела на Марков са измерени като спечелени години живот с добро качество (quality-adjusted life years, QALY).

Избраният метод за сравнителна оценка на алтернативните здравни технологии за лечение на пациенти с ВС е икономически анализ разход/ефективност (cost-effectiveness analysis, CEA).

Предпочетеният метод за оценка на терапевтичната ефикасност и ефективността на разходите е съобразен с публикуваните препоръки, указанията на EUnetHTA и е подходящ относно начина за измерване на здравните ползи в рамките на рандомизираното клинично изпитване (13).

В модела са включени разходите за алтернативните лекарствени терапии. Други болнични или извънболнични здравни разходи не са включени, защото те са идентични за сравняваните здравни технологии, поради което са пренебрегнати за нуждите на настоящия анализ. Изключени са и разходите за загубена производителност на пациентите и на членовете на техните семейства, защото тяхното идентифициране и измерване е методологично

Табл. 2. Резултати от рандомизираното клинично изпитване EV-301

Клинични крайни точки	EV-301	
	EV	СНТ
Лекарствена терапия	EV	СНТ
Брой пациенти	301	307
OS, мес., 95% CI	12,9 (10,6; 15,2)	9,0 (8,1; 10,7)
HR, 95% CI, p	0,702 (0,556; 0,886), p = 0,0042	
PFS, мес., 95% CI	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
HR, 95% CI, p	0,615 (0,505; 0,748) p < 0,0001	
ORR, %, 95% CI	40,6 (35,0; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
HR, 95% CI, p	0,648 (0,513; 0,803) p < 0,001	
DoR, мес., 95% CI	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

Използвани съкращения: EV – enfortumab vedotin, СНТ – chemotherapy, OS – overall survival, PFS – progression-free survival, HR – hazard ratio, ORR – objective response rate, DOR – duration of response

Табл. 3. Структура и дизайн на клиничното изпитване

Параметър	EV-301
Цел на изпитването	Изследване на ефикасност и безопасност на EV в сравнение с СНТ за лечение на пациенти с ВС след неуспех с анти-PD-1/PD-L1 терапия
Фаза	III
Дизайн	Рандомизирано, паралелно, открито, активно контролирано, мултицентрово клинично изпитване
Целеви пациенти	Възрастни пациенти с авансирал или метастатичен ВС, преминали химиотерапия, съдържаща платина и с анти-PD-1/PD-L1 терапия
Брой пациенти	608
Терапия	I гр.: EV; II гр.: СНТ (DOC, PAC)
Първична крайна точка	OS, PFS
Вторични крайни точки	ORR, DoR, EORTC QL2 Score

несъвместимо с гледната точка и перспективата на анализа (14).

Използваният цикъл на модела е шестмесечен, като е съобразен с времето и продължителността за терапевтичен отговор. Разходите за сравняваните лекарствени алтернативи са изчислени на база регистрирани дозови режими и референтни цени в Позитивния лекарствен списък в България към март 2022 г. Данните за разходите за едногодишен терапевтичен курс са представени в табл. 4.

Табл. 4. Разходи за терапия на пациенти с ВС с алтернативни здравни продукти

Лекарствена терапия	Дозировка и начин на приложение	Количество лекарствен продукт за годишна терапия, mg	Референтна цена, лв./mg	Стойност на разхода за годишна терапия, лв.
EV	1,25 mg/kg в ден 1, 8, 15 от всеки 28-дневен цикъл	3900	140,42141	551 543,50
DOC	75 mg/m ² в ден 1 на всеки 21-дневен цикъл	2397	0,41544	995,81
PAC	175 mg/m ² в ден 1 на всеки 21-дневен цикъл	5593	0,22017	1231,41

Резултатите от икономическия анализ разход/ефективност е необходимо да бъдат представени като инкрементално съотношение (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) на допълнителни разходи (Δ costs) и допълнителни здравни ползи (Δ QALY) на алтернативните терапии.

Табл. 5. Δ QALY, Δ costs, ICER на алтернативните терапии за лечение на ВС в България, март 2022 г.

Терапевтични алтернативи	Δ QALY	Δ costs, лв.	ICER, лв./QALY
EV vs. DOC	+0,835	+550 547,69	659 330
EV vs. PAC	+0,835	+550 312,09	659 050

ОБСЪЖДАНЕ

СЕА е форма на икономически анализ, който сравнява относителните разходи и здравни ползи на алтернативните терапии за лечение на целевата група пациенти. Прилагат се често в здравния сектор, където обикновено не е подходящо да се монетаризира здравният ефект. Изразява се в съотношение, при което знаменателят отразява здравните ползи от дадена терапия (най-често като мярка се използва броят спечелени QALY), а числителят отразява разходите, свързани с получените здравни ползи, изразени в парична стойност. Концепцията за ефективността на разходите се прилага широко при планирането и управлението на разходите в здравеопазването.

Икономическият анализ на лекарствените терапии (фармакоикономически анализ) се характеризира с две основни цели. Първо, той се занимава както с ресурсите, вложени в дадена терапия, така и с резултатите от нея. Това са важни показатели, защото както пациентите, така и платците, се стремят към прогнозируемост и яснота на очакваните здравни резултати. От друга страна, дори да са ясни здравните резултати, платецът винаги иска да знае предварително каква ще бъде финансовата им стой-

ност. И в двата случая именно преценяването на съотношението между разходите и здравните ползи от лекарствената терапия е това, което позволява да се вземе решение. Второ, икономическият анализ се занимава с избора. Оскъдността на здравните ресурси и невъзможността да се реимбурсират всички

съществуващи лекарствени терапии за всички пациенти налагат необходимостта да се избере терапевтично по-ефикасната и разходно по-ефективна терапия. Следователно общоприетият методологичен подход е да бъдат идентифицирани, измерени, оценени и сравнени съотношенията на разходите и здравните ползи на анализиранияте терапии за лечение на целевата група пациенти с ВС.

EV не е разходно ефективна терапия за лечение на пациенти с ВС, въпреки терапевтичното си превъзходство, поради твърде високата си цена. Стойността на ICER за EV е около 659 000 лв./QALY и значително надвишава прага за ефективност на разходите ($ICER \leq 50\,000$ лв./QALY), изразяващ се в трикратно увеличаване брутен вътрешен продукт на

човек от населението в България за предходната година.

При провеждане на еднопосочен детерминистичен анализ на чувствителността с вариране на параметрите за разходи и ползи в доверителен интервал $\pm 20\%$ около средната стойност на всеки параметър, резултатите за ICER на алтернативните терапии за лечение на пациенти с ВС не се изменят със статистически значими стойности.

При провеждане на вероятностен анализ на чувствителността се установи вероятност под 1% EV да бъде разходно ефективна терапия в сравнение с алтернативната химиотерапия за лечение на целевата група пациенти с ВС.

Силните страни на използвания модел са, че входните данни са резултат от проведено многоцентрово клинично изпитване. Въпреки това моделирането на данни за здравни ползи и разходи след края на клиничното изпитване създава известна несигурност относно терапевтичната ефикасност и безопасност в дългосрочен план.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въпреки терапевтичното си превъзходство, enfortumab vedotin в сравнение с химиотерапия (docetaxel, paclitaxel) не е разходно ефективен подход за лечение на пациенти с уротелен карцином след неуспех с PD-1/PD-L1 инхибитори. Единствената причина е твърде високата цена на enfortumab vedotin. Стойността на съотношението на допълнителните разходи и здравни ползи на enfortumab vedotin е около 659 000 лв./QALY и значително надвишава прага за ефективност на разходите (ICER $\leq 50\,000$ лв./QALY), който се равнява на трикратно увеличаване брутен вътрешен продукт на човек от населението в България за предходната година.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова О, Белчева В. Съвременни подходи при лечение на рак на пикочен мехур. Годишник по болнична фармация. 2015;1(1):32-39.
2. Antonova O, Toncheva D, Grigorov E. Bladder cancer risk from the perspective of genetic polymorphisms in the carcinogen metabolizing enzymes. J BUON. 2015;20(6):1397-1406.
3. WHO, International Agency for Research on Cancer, Bladder Cancer Factsheet, Global Cancer Observatory, 2020.
4. Национална болница по онкология. Български национален раков регистър 2016-2017, vol. 26, 2018.
5. Караиванова М, Пейчев Л, Георгиев Ст. Лекарствен справочник 2016. ТЕА Дизайн, 2016. ISBN: 978-619-90647-3-3
6. Powles T, Rosenberg J, Sonpavde G et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2021;384(12):1125-1135.
7. Garber A, Phelps C. Economic foundations of cost-effectiveness analysis. J Health Econ. 1997;16(1):1-31.
8. Grigorov E, Vaseva V, Getov I. Applied pharmacoeconomics – methodology, structuring and conducting of pharmacoeconomical studies, Journal of International Scientific Publications: Economy & Business. 2013;7(1):540-551.
9. Shtereva D. Types of methods of economic evaluations in the healthcare sector. Journal of International Scientific Publications: Economy & Business. 2010;4(4):4-11.
10. Petrylak D, Rosenberg J, Lee J et al. EV-301: A phase III trial in progress evaluating enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Ann Oncol. 2019;30(9):IX75-IX76.
11. Carta A, Conversano C. On the Use of Markov Models in Pharmacoeconomics: Pros and Cons and Implications for Policy Makers. Front Public Health. 2020. doi: 10.3389/fpubh.2020.569500.
12. Gui Y, Han S, Weng H et al. Cost-effectiveness analysis based on Markov model using TreeAge Pro software. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine. 18(1):116-120.
13. European Commission, EUnetHTA. Joint Action 3, 2016-2020, https://es.europa.eu/health/technology_assessment/overview_en
14. Mitchell R, Bates P. Measuring health-related productivity loss. Popul Health Manag. 2011;14(2):93-98.



Адрес за кореспонденция:

проф. Тони Веков, дмн
 Медицински университет – Плевен
 Факултет по фармация
 ул. Св. Климент Охридски № 1
 5800 Плевен
 e-mail: t.vekov.mu.pleven@abv.bg

ORCID: 0000-0001-5033-009X