

Analýza nákladů na cílenou biologickou léčbu pacientů s metastatickým karcinomem ledviny

Economic Evaluation of Targeted Biologic Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma

Ondráčková B.^{1,2}, Demlová R.², Komínek J.²

¹ Farmakologický ústav LF MU, Brno

² Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: V léčbě pokročilého karcinomu ledvin se v posledních letech začala využívat cílená biologická léčba, která prokázala svou účinnost v řadě klinických studií i v reálné klinické praxi. Určitou limitací jejich podání však zůstává vysoká finanční náročnost. Přesná data pro stanovení nákladové efektivity v ČR dosud chybějí, pokusili jsme se proto zhodnotit celkové náklady na terapii mRCC v komplexním onkologickém centru u pacientů léčených sunitinibem a/nebo sorafenibem. **Soubor pacientů a metody:** Celkem 31 pacientů bylo v období 06/2006–09/2009 léčeno jedním z inhibitorů kináz a sledováno minimálně 12 měsíců. Hodnocen byl klinický stav (vývoj onemocnění, nežádoucí účinky, redukce dávek) a přímé náklady zaznamenané v komplexním onkologickém centru (medikace, vyšetření, hospitalizace). **Výsledky:** Multikinázové inhibitory byly u většiny pacientů podány v 2. linii léčby; 1. linií byl nejčastěji INF- α (86,7%). Náklady na jeden měsíc terapie do progresu onemocnění se pohybují průměrně ve výši 94 141,8 Kč (sunitinib: doba do progresu 11 měsíců, náklady 1 267 648,5 Kč; sorafenib: doba do progresu 8 měsíců, náklady 896 670,1 Kč). Inkrementální poměr nákladové efektivity byl 123 659,5 Kč za měsíc bez PD u pacientů léčených sunitinibem vs sorafenibem. Ve fázi progresu mRCC jsou měsíční náklady průměrně 45 767,0 Kč; u více než poloviny pacientů je po PD zvolena sekvenční terapie (po selhání sunitinibu byl podán sorafenib a opačně), ostatní jsou léčeni pouze podpůrnou medikací. Během sledovaného období zemřelo 16 pacientů, průměrné náklady od podání inhibitorů kináz do úmrtí (medián 12 měsíců) byly 1 180 795,4 Kč. U čtvrtiny pacientů nebyla dosud zaznamenána progres (medián doby bez progresu: sunitinib 18 měsíců, sorafenib 14 měsíců). **Závěr:** Celkové náklady na terapii pacientů s mRCC jsou do progresu onemocnění z více než 95 % tvořeny cenou léku, u progredujících pacientů tvoří léky více než 90 % celkových nákladů. Srovnáním preparátů jsme zjistili, že v 2. linii terapie mRCC lze za cenu 123 659,5 Kč dosáhnout jednoho měsíce bez PD při léčbě sunitinibem ve srovnání se sorafenibem.

Klíčová slova

farmakoekonomika – cílená léčba – sunitinib – sorafenib – karcinom ledviny

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



Mgr. Barbora Ondráčková
Farmakologický ústav LF MU
Kamenice 5
625 00 Brno
email: bondrac@med.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 11. 6. 2010
Přijato/Accepted: 29. 6. 2010

Summary

Backgrounds: Targeted biologic therapy has been proven to be effective compared to the current therapy of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) in clinical studies as well as in actual clinical practice, but its high cost is a potentially limiting factor. Since the local cost-effectiveness analysis is missing, we assessed the cost of sunitinib and sorafenib in the treatment of mRCC in a comprehensive cancer centre. **Patients and Methods:** A total of 31 patients were treated with sunitinib and/or sorafenib between 06/2006 and 09/2009 and then followed for at least 12 months. Clinical (disease progression, adverse events, dose reduction) and cost data (medication, examination, hospitalization) were assessed in the comprehensive cancer centre (1€ = 25.78 CZK). **Results:** The multikinase inhibitors were the second line treatment for most patients after INF- α therapy failure (86.7%). The mean cost per month to progression (PD) was 94,141.8 CZK/3,651.7 € (sunitinib: 11 months to PD, cost to PD 1,267,648.5 CZK/49,171.8 €; sorafenib: 8 months to PD, cost to PD 896,670.1 CZK / 34,781.6 €). The incremental cost-effectiveness ratio was 123,659.5 CZK / 4,796.7 € per progression-free month in sunitinib vs sorafenib patients. The mean cost per month after PD was 45,767.0 CZK/1,775.3 € with sequential therapy (sorafenib after sunitinib failure and vice-versa in more than half of patients) or best supportive care. 16 patients died during the study period with mean cost of 1,180,795.4 CZK/45,802.8 € per 12 months (median between treatment initiation with sunitinib or sorafenib and death). 8 patients (26%) did not achieve progression (median progression-free survival to 09/2009: sunitinib 18 months, sorafenib 14 months). **Conclusion:** The cost of medication made up more than 95% of total costs to PD and more than 90% after PD. The cost per progression-free month was 123,659.5 CZK/4,796.7 € in mRCC patients treated with sunitinib vs sorafenib.

Keywords

pharmacoeconomics – targeted therapy – sunitinib – sorafenib – renal cell carcinoma

Východiska

Incidence novotvarů v České republice vykazuje za posledních 20 let vzrůstající tendenci, úmrtnost však od druhé poloviny 90. let pomalu klesá. Zhoubné nádory ledvin postihují častěji muže (4,6 % všech nádorů) než ženy (2,8 % všech nádorů); maximální výskyt je mezi 55–74 lety u obou pohlaví [1]. V léčbě pokročilého karcinomu ledviny se uplatňují různé léčebné modalit. Nefrektomie může mít kurativní charakter v případě resekovatelného primárního nádoru ledviny či resekovatelné metastázy, u mnohočetného metastatického onemocnění je zvažována a prováděna s paliativním záměrem s cílem odstranění symptomů tak, aby následně mohla být zahájena farmakoterapie některým z biologických preparátů, případně kombinací s chemoterapií. Nejčastěji jsou pacientům podávány cytokiny interferon- α a interleukin-2, u nichž se odpověď na léčbu pohybuje okolo 15 % [2]. Velké naděje jsou vkládány do nové biologické léčby, která cíleně inhibuje vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF). Karcinom ledviny je charakteristický vysokou produkcí VEGF, který způsobuje bohatou vaskularizaci nádorové tkáně a tvorbu metastáz v jinak neobvyklých lokalizacích (např. štítná žláza, prs) [3]. Pokles koncentrace VEGF vede k apoptóze endoteliálních buněk, zamezení cévního zásobení nádoru a tím k jeho nekróze; zároveň může dojít i ke spontánní regresi metastáz (např. plicních, jaterních)

[4–7]. Inhibovat VEGF lze pomocí multikinázových inhibitorů (sorafenib, sunitinib). Jedná se o perorální preparáty, které jsou v současné době indikovány u pokročilého či metastatického renálního karcinomu po selhání či intoleranci imunoterapie interferonem- α (INF- α) či interleukinem-2 (IL-2) u pacientů s ECOG performance status 0–1 a bez CNS metastáz; sunitinib lze nově podat i pacientům s nízkým a středním rizikem v 1. linii.

Hlavním omezením podání těchto látek je jejich vysoká cena, což vede k rozsáhlým diskuzím na téma finanční náročnosti léčby novými cílenými biologickými léky s ohledem na poměrně krátkou dobu přežívání pacientů. Ve vyspělém světě je možné pozorovat odlišné přístupy k financování takovéto léčby, která významně odčerpává prostředky jednotlivých zdravotnických systémů. Za účelem podpory úhrady těchto produktů jsou v jednotlivých zemích publikovány odborné práce na téma nákladové efektivity multikinázových inhibitorů, nejčastěji vyjádřené jako cena za rok získaného kvalitního života (tzv. QALY). Cílem naší práce bylo vytvořit analýzu nákladů na terapii metastatického karcinomu ledviny z pohledu plátce zdravotní péče u pacientů komplexního onkologického centra, jimž byly po selhání předchozí léčby podány multikinázové inhibitory (sorafenib a/nebo sunitinib), ve vztahu k progresi onemocnění.

Souhrn pacientů a metody

Do analýzy bylo zařazeno celkem 31 pacientů komplexního onkologického centra, u nichž byla zahájena léčba jedním z inhibitorů kináz v období od 2. poloviny roku 2006 (vstup přípravků na trh v České republice) do listopadu 2008; každý pacient byl sledován minimálně po dobu následujících 12 měsíců od zahájení terapie (s výjimkou pacientů, kteří zemřeli). Na základě zdravotnické dokumentace byla zpracována anamnéza, klinický stav při zahájení terapie a jeho vývoj po podání sledovaných přípravků, nežádoucí účinky, redukce dávek nebo změna terapie a dále náklady z pohledu plátce zdravotní péče zaznamenané v onkologickém centru a rozdělené na klinická vyšetření, zdravotní výkony, medikaci a hospitalizaci. Cílem bylo stanovit dobu do progresu dle zvolené medikace a zejména měsíční náklady na pacienta užívajícího sorafenib nebo sunitinib, a to odděleně ve fázi bez progresu onemocnění, progredujícího a opětovně progredujícího onemocnění až do úmrtí. Měsíční náklady byly u všech pacientů stanoveny jako polovina dvouměsíčního cyklu, neboť schéma podávání přípravku s obsahem sunitinibu je šestitýdenní (čtyři týdny terapie a dva týdny bez terapie), sorafenib užívají pacienti denně. Výsledky byly zpracovány jako průměr nebo medián v programu Microsoft® Excel 2002.

Výsledky

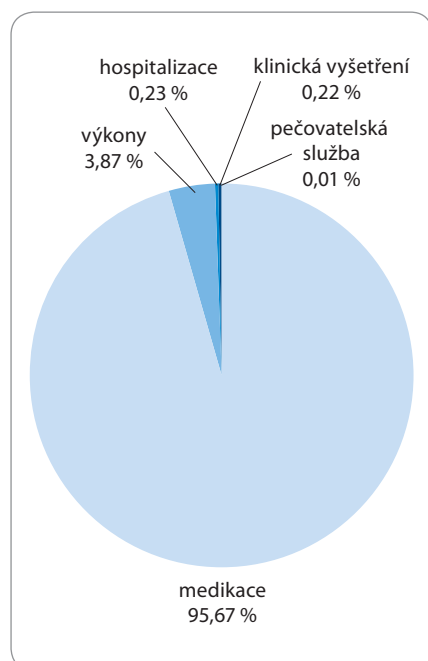
Z celkového počtu 31 pacientů s průměrným věkem 57 let (29–72 let) při zahá-

Tab. 1. Základní charakteristika pacientů.

pacienti (N)	31
věk (min-max)	52 let (29–72 let)
muži	24 (74 %)
nefrektomie	28 (90 %)
linie léčby inhibitory kináz	
2. linie	21 (68 %)
3. linie	8 (26 %)
4. linie	1 (3 %)
5. linie	1 (3 %)

Tab. 3. Nežádoucí účinky zaznamenané po podání sunitinibu a/nebo sorafenibu.

NÚ	N (%)
palmoplantární syndrom	16 (52 %)
průjem	13 (42 %)
ostatní kožní toxicita	11 (35,5 %)
bolest	10 (32 %)
anorexie	9 (29 %)
únava	9 (29 %)
pálení v ústech	8 (26 %)
pyróza, dyspepsie	5 (16 %)
nespavost	3 (10 %)
návaly horka	3 (10 %)
hypertenze	3 (10 %)

**Graf 1. Struktura celkových nákladů do progresse onemocnění.****Tab. 2. Předchozí terapie metastatického karcinomu ledviny.**

	1. linie*	2. linie	3. linie	4. linie
INFα	26	2	0	0
vinblastin	2	2	0	0
gemcitabin	1	0	0	0
INFα + IL2 + FU	1	2	0	0
INFα + IL2	0	3	0	0
megestrol	0	1	0	1
viblastin + INFα	0	0	1	0
vinorelbin	0	0	1	0

*1 pacient byl v 1. linii v zaslepené studii

jení terapie multikinázovými inhibitory bylo 24 mužů (77 %); s výjimkou 3 pacientů podstoupili všichni v předchozích letech nefrektomii (90 %). Z komorbidit převažovala hypertenzní choroba u více než poloviny pacientů (51,6 %), diabetes mellitus u 22,6 % pacientů a ischemická choroba srdeční u necelých 10 %. U dvou třetin pacientů (21) byly inhibitory kináz podány v druhé linii terapie metastatického karcinomu ledviny, první linií byl u více než 80 % pacientů INF-α (tab. 1, 2).

U 17 pacientů byl po selhání předchozí terapie podán sunitinib. Tři pacienti byli před zaznamenáním progresse onemocnění převedeni na sorafenib z důvodu nežádoucích účinků, 8 pacientům byl podán sorafenib po diagnostikované progresi. Obdobně ve skupině terapie zahájené sorafenibem (14 pacientů) byli z důvodu nežádoucích účinků 2 pacienti převedeni na sunitinib před zaznamenáním progresse, 3 pacienti převedeni na sunitinib po progresi. Nejčastěji se vyskytujícím nežádoucím účinkem byla kožní toxicita projevující se jako palmoplantární syndrom (52 %) nebo exantém, erytém, žlutá kůže, dystrofie a jiná kožní toxicita (35,5 %), dále se u téměř poloviny pacientů (42 %) vyskytl průjem, u třetiny pacientů bolest hlavy, kloubů, svalů nebo jiné lokalizace a rovněž téměř u třetiny pacientů anorexie a únava. U čtvrtiny pacientů byla zaznamenána toxicita v oblasti dutiny ústní (pálení v ústech, zánět sliznice, stomatitida). Celkem 12krát byla pro nežádoucí účinky provedena redukce dávky

(9krát při terapii sunitinibem, 3krát sorafenibem). Nežádoucí účinky vzniklé v souvislosti s podáním multikinázových inhibitorů shrnuje tab. 3.

Celkové náklady na jeden měsíc terapie u pacienta s metastatickým karcinomem ledviny léčeného multikinázovým inhibitorem se před zaznamenáním progresse onemocnění pohybují ve výši 94 141,8 Kč. Tyto náklady jsou z více než 95 % tvořeny cenou léku, 3,87 % tvoří náklady na diagnostické výkony, zbytek představují náklady na ambulantní klinická vyšetření a případné hospitalizace či pečovatelskou službu (graf 1). Během minimálně 12měsíčního sledování pacientů (s výjimkou zemřelých) nebyla zaznamenána progresse onemocnění u jedné čtvrtiny pacientů, u nichž terapie jedním z multikinázových inhibitorů dále pokračuje (průměrně 19 měsíců bez progresse; minimálně – maximálně 12–34 měsíců) při průměrné ceně 87 269,3 Kč za měsíc. U zbylých 23 pacientů byl medián doby do progresse bez ohledu na zvolenou terapii 10 měsíců při průměrné celkové ceně 98 322,6 Kč za měsíc terapie (sunitinib medián 11 měsíců, průměrná cena 102 222,7 Kč za měsíc; sorafenib medián 8 měsíců a průměrná cena 96 071,8 Kč za měsíc; pacienti se změnou terapie pro NÚ před progresí nejsou do statistik jednotlivých látek započítáni) – viz tab. 4. Při porovnání těchto hodnot inkrementálním poměrem nákladové efektivity (podíl rozdílu nákladů a rozdílu počtu měsíců do PD) dojdeme k hodnotě 123 659,5 Kč za

Tab. 4. Přehled nákladů dle klinického stavu pacienta a medikace.

		N	počet měsíců (medián)	cena celkem (Kč)	cena/ měsíc (Kč)
cena do PD celkem (bez ohledu na medikaci či další vývoj)		31	12	1 172 217,5	94 141,8
pacienti bez zaznamenaní PD	sunitinib	4	18	1 594 595,0	91 119,7
	sorafenib	3	14	1 668 981,7	83 449,1
	celkem*	8	15	1 592 664,9	87 269,3
pacienti do PD	sunitinib	10	11	1 267 648,5	102 222,7
	sorafenib	9	8	896 670,1	96 071,8
	celkem*	23	10	1 025 974,9	98 322,6
celkem		22	4	220 513,6	45 767,0
pacienti od PD do další progrese	sunitinib	4	5	509 725,5	92 677,4
	sorafenib	8	4	311 817,8	59 393,9
	neléčení dále inhibitory kináz	10	3	31 785,4	7 568,0
pacienti po 2PD	celkem	8	5	103 576,3	17 262,7
zemřelí	celkem	16	12	1 180 795,4	83 596,1

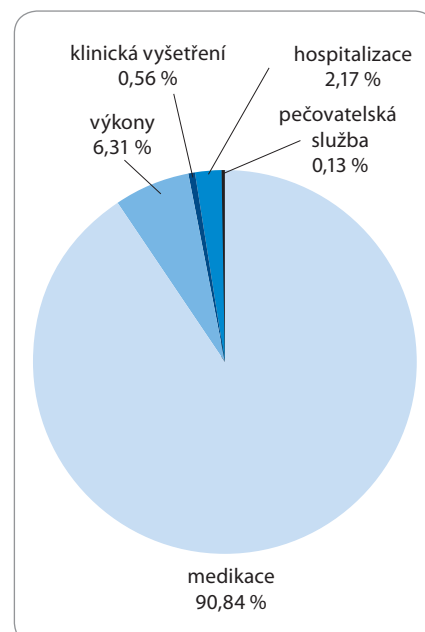
*do souboru celkem jsou zařazeni i pacienti, u nichž byla v daném období z důvodu NÚ změněna medikace a nelze je tak striktně zařadit do skupiny sunitinibu nebo sorafenibu

1 měsíc do PD navíc u pacientů léčených sunitinibem ve srovnání se sorafenibem.

Průměrné měsíční náklady na pacienta ve fázi progresse jsou 45 767,0 Kč (z více než 90 % tvořeno cenou medikace) – viz graf 2, což odpovídá polovině nákladů v období před progresí. Rozdíl lze vysvětlit tím, že téměř polovina pacientů (10 z 22) nebyla po progresi dále léčena multikinázovými inhibitory, často z důvodu dříve zaznamenaných nežádoucích účinků. Ve skupině dále neléčených pacientů činily měsíční náklady 7 568,0 Kč a 7 pacientů zemřelo v průměru do 4 měsíců od zaznamenání progresse (medián 2 měsíce). Celkem 8 pacientů užívalo v období progresse sorafenib s průměrnými měsíčními náklady 59 393,9 Kč; 4 pacienti užívali sunitinib s náklady ve výši 92 677,4 Kč měsíčně. Rozdíl v průměrných měsíčních nákladech lze vysvětlit tím, že ve skupině léčené sorafenibem bylo u některých pacientů zaznamenáno období bez terapie. Další progresse onemocnění byla zaznamenána u 8 pacientů, kteří s výjim-

kou jednoho již nebyli dále léčeni inhibitory kináz, a cena za měsíc se tak pohybovala ve výši 17 262,7 Kč.

Ze sledovaného souboru došlo během definovaného období k úmrtí 16 pacientů v průměru za 14,25 měsíce (medián 12 měsíců) od prvního podání jednoho z inhibitorů kináz. Jeden pacient zemřel před zařazením mezi progredující pacienty po 6 měsících od zahájení terapie sunitinibem, ve fázi progresse onemocnění zemřelo 10 pacientů, po další progresi onemocnění zemřelo 5 pacientů. Náklady za období od prvního podání sunitinibu nebo sorafenibu do zaznamenání úmrtí se průměrně pohybovaly ve výši 1 180 795,4 Kč (83 596 Kč za měsíc). Průměrná doba od zahájení terapie multikinázovými inhibitory po ukončení sledování v listopadu 2009 dosahuje ve skupině pacientů, kteří přežívají, v průměru 21,2 měsíce. Přežívání více než 2 roky od zahájení terapie bylo zaznamenáno u 5 pacientů, z nichž u 2 nebyla dosud diagnostikována progresse (1 pacient léčen 26 měsíců suniti-



Graf 2. Struktura celkových nákladů ve fázi progresse onemocnění.

nibem, druhý pacient léčen 34 měsíců sorafenibem); u ostatních byla léčba zahájena sunitinibem, po progresi byl podáván sorafenib a po dalším zaznamenání progresse jim je podávána jiná onkologická léčba.

Diskuze

Cílem naší práce bylo zhodnotit náklady na terapii pacientů s metastatickým karcinomem ledviny léčených v komplexním onkologickém centru přípravky s obsahem sunitinibu nebo sorafenibu. Cytostatika (L01) zaujímají dlouhodobě v České republice první místo na žebříčku skupin léků dle finančních výdajů. I přes zaznamenaný pokles počtu balení celé skupiny L v letech 2007–2008 došlo v roce 2009 k opětovnému nárůstu spotřeby, přičemž celkové výdaje dlouhodobě vzrůstají. Přípravek s obsahem sunitinibu (Sutent 50 mg) byl v roce 2008 zařazen na 16. místo žebříčku nákladově nejvýznamnějších léčiv předepsaných na předpis v úhradách VZP [8,9]. Účinnost léčby multikinázovými inhibitory u pacientů s metastatickým karcinomem ledviny byla prokázána řadou klinických studií, např. v druhé linii po selhání léčby cytokiny [10–12], jako první linie terapie mRCC [13,14] nebo jako sekvenční terapie (podání sunitinibu po so-

rafenibu se jevílo účinnější než opačně [15]. Vzájemné porovnání sorafenibu a sunitinibu v první linii však dosud nebylo provedeno.

V našich podmínkách byly zveřejněny studie nákladové efektivity inhibitorů kináz pouze jako součást žádostí o stanovení maximální ceny, výše a podmínek úhrady léčivých přípravků, které výrobci registrovaných léčivých přípravků podávají na Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), kde lze on-line nahlížet do jednotlivých spisů správních řízení. Pro vyjádření nákladové efektivity přípravku s obsahem sunitinibu ve srovnání se stávající terapií byl vytvořen inkrementální poměr nákladů na léčbu v ČR dle aktuální úhrady z číselníku (náklady na sunitinib nebo INF- α od zahájení terapie do konce života pacientů) a účinnosti léčby vycházející z klinických dat randomizované studie autorů Motzer et al [13], která porovnává účinnost terapie sunitinibem s INF- α u dosud neléčených pacientů [16]. Výrobce ve své analýze dospěl k částce 324 144 Kč za 1 rok bez progresu onemocnění. SÚKL vytvořil obdobnou analýzu, avšak snížením nákladů na komparátor (INF- α) a vynecháním výše nákladů na terapii od PD do konce života, které by do výpočtu v období do PD neměly být zahrnuty, dospěl k částce 867 946 Kč za rok bez PD. Navíc byly dopočítány náklady na rok získaného života (LYG) jako součet nákladů na terapii do PD s následnou terapií (po selhání sunitinibu 50 % sorafenib, 50 % podpůrná léčba; po selhání INF- α 45 % sorafenib, 45 % sunitinib, 10 % podpůrná léčba) ve vztahu k celkovému prodloužení života (rozdíl sunitinib vs INF- α 4,4 měsíce). Výsledkem je dle SÚKL 698 864 Kč za LYG, v analýze výrobce 433 835 Kč za LYG. Stejnou metodologií jsme se pokusili o výpočet z námi získaných dat, v nichž jsme se omezili pouze na náklady na medikaci (2 304 914 Kč za rok bez PD; 2 605 508 Kč za LYG). Hlavním omezením tohoto porovnání je podání sunitinibu ve 2. linii terapie mRCC v námi zjištěných datech, avšak náklady na komparátor a jeho účinnost pocházejí z 1. linie terapie. Námi zjištěné náklady na terapii sunitinibem jsou vyšší, neboť byl podáván kontinuálně až do PD, avšak v uvažované studii Mot-

Tab. 5. Srovnání nákladové efektivity sunitinibu v 1. linii mRCC dle analýz dostupných na SÚKL s našimi daty z 2. linie terapie mRCC upravenými dle předložené metodologie [16].

		výrobce	SÚKL	naše výsledky
cena medikace do PD	sunitinib	514 277 Kč	502 301 Kč	1 220 785 Kč
	INF- α	110 909 Kč	68 328 Kč	–
doba do PD	sunitinib	11 měsíců	11 měsíců	11 měsíců
	INF- α	5 měsíců	5 měsíců	–
cena od PD do konce života	sunitinib	218 451 Kč	297 847 Kč	278 466 Kč
	INF- α	462 746 Kč	475 570 Kč	–
doba terapie od PD	sunitinib	6 měsíců	6 měsíců	6 měsíců
	INF- α	6 měsíců	6 měsíců	–
inkrementální poměr*				
náklady na 1 měsíc bez PD		66 884 Kč	72 329 Kč	192 076 Kč
náklady na získaný rok bez PD		324 144 Kč	867 946 Kč	2 304 914 Kč
náklady na získaný měsíc života		36 153 Kč	58 239 Kč	217 126 Kč
náklady na získaný rok života (LYG)**		433 835 Kč	698 864 Kč	2 605 508 Kč

*podíl rozdílu v nákladech a rozdílu efektivity dané léčby; **rozdíl celkového přežití sunitinib vs INF- α je 4,4 měsíce

Tab. 6. Srovnání nákladové efektivity sorafenibu u pacientů nevhodných pro terapii INF- α nebo IL-2 nebo po předchozí neúspěšné léčbě těmito látkami dle analýz dostupných na SÚKL s našimi daty z 2. linie terapie mRCC upravenými dle předložené metodologie [17].

		výrobce	naše výsledky
cena do PD	sorafenib	562 725 Kč	838 244 Kč
	sunitinib + PL	308 380 Kč + 80 250 Kč	854 549,5 Kč + 9 535,5 Kč
doba do PD	sorafenib	25 týdnů	8 měsíců
	sunitinib + PL	15,6 týdne	8,6 měsíce
inkrementální poměr*			
náklady na 1 měsíc bez PD		79 375 Kč	43 068 Kč**
náklady na 1 rok bez PD		965 726 Kč	516 820 Kč**

*podíl rozdílu v nákladech a rozdílu efektivity dané léčby; **nižší účinnost i náklady sorafenibu ve srovnání s komparátorem (ICER vyjadřuje cenu za jednotku získanou při léčbě komparátorem ve srovnání se sorafenibem), PL – paliativní léčba

zera et al [13] byla délka terapie 6 měsíců, efekt terapie byl v našich datech i ve studii shodný (doba do PD 11 měsíců). Délka terapie od PD do úmrtí byla rovněž shodná (6 měsíců) – viz tab. 5.

Výpočet nákladové efektivity přípravku s obsahem sorafenibu výrobcem byl proveden pro pacienty nevhodné pro terapii INF- α nebo IL-2 nebo po předchozí neúspěšné léčbě těmito přípravky [17]. Klinická data byla převzata z pod-

skupiny studie TARGET [12], kde bylo prokázáno oddálení progresu o 25 týdnů po 25 týdnech podávání sorafenibu. Jako komparátor byl u 70 % pacientů zvolen sunitinib v délce podávání 107 dnů a paliativní léčba spojená s hospitalizací. Prodloužení doby do progresu bylo díky sunitinibu o 30 % vyšší než placebo větev ve zmíněné studii (celkem 15,6 týdne). Náklady na léčbu byly odvozeny dle aktuálních úhrad, hospitalizace v komplexním onkologickém centru spojená s chemoterapií nebo radioterapií byla vyčíslena na 2 500 Kč/den. Výrobce dospěl inkrementální analýzy k částce 965 726 Kč za 1 rok bez progresu onemocnění. Naše analýza probíhala obdobnou metodologií, avšak opět pouze s omezením na námi sledované pacienty (po neúspěšné předchozí léčbě cytokiny); skupinu paliativní terapie tvoří pacienti, u nichž byl alespoň jeden z inhibitorů kináz v 2. linii podán, avšak terapie selhala nebo se vyskytly nežádoucí účinky a tito pacienti nemohli být dále léčeni cílenou léčbou. Cena farmakoterapie do PD byla ve skupině sorafenibu 838 244 Kč za 8 měsíců; komparátor opět tvořili ze 70 % pacienti léčení sunitinibem (farmakoterapie 1 220 785 Kč za 11 měsíců) a z 30 % paliativní léčba (31 785 Kč včetně výkonů a hospitalizace za 3 měsíce). Při porovnání těchto hodnot zjistíme, že sorafenib je levnější alternativou, zároveň však zkracuje dobu do progresu o 0,6 měsíce (18 dní) – viz tab. 6.

Zahraniční studie nákladové efektivity inhibitorů kináz vyjadřují nejčastěji výsledky jako cenu za QALY (rok získaného života v plné kvalitě), kde účinnost terapie vychází z publikovaných klinických studií zaměřených nejen na délku života, ale i na stanovení kvality života u pacientů s mRCC. Pro stanovení nákladové efektivity sunitinibu byl vytvořen Markovův model, který porovnává první linii léčby s INF- α z celospolečenské perspektivy ve Spojených státech. Cena za QALY dosáhla v inkrementálním poměru s INF- α výše 52 593 USD, rok získaného života 67 215 USD a náklady za rok bez progresu onemocnění 18 611 USD. Bylo prokázáno, že sunitinib je s 65 % pravděpodobností nákladově efektivní ve srovnání s INF- α v první linii léčby mRCC při uvažované hranici ochoty pla-

tit 100 000 USD za 1 QALY [18]. Sunitinib v druhé linii léčby byl hodnocen např. ve Finsku, kde ve srovnání s podpůrnou léčbou (BSC) bylo dosaženo inkrementálního poměru ve výši 30 831 € za 1 rok života a 43 698 € za 1 QALY, což bylo z pohledu plátce považováno za nákladově efektivní [19].

Z pohledu NHS ve Velké Británii byl vytvořen Markovův model, který porovnával nákladovou efektivitu sorafenibu s podpůrnou léčbou v druhé linii léčby mRCC. Inkrementální náklady na 1 QALY byly zjištěny ve výši 75 398 GBP, tedy nad úrovní hranice ochoty platit za 1 QALY (tj. 30 000 GBP), a terapie sorafenibem tak v rámci britského systému nemůže být považována za nákladově efektivní [20]. Podobně jako v našich výsledcích je hlavním determinantem vysokých nákladů cena za samotný lék. Markovův model nákladové efektivity sorafenibu v porovnání s BSC byl proveden i v dalších zemích, např. v Kanadě je výsledkem inkrementální poměr nákladové efektivity (tzv. ICER) 36 046 CAD za získaný rok života, ve Španělsku 37 667 € za QALY, v USA 75 354 USD za QALY [21–23]. Nákladová efektivita jednotlivých přípravků je stanovována s ohledem na vyšší hranice ochoty platit (tzv. willingness to pay) za jednotlivé přidané hodnoty ve srovnání se stávající terapií. Tato hranice se v jednotlivých zemích i systémech liší, proto nelze výsledky zahraničních studií nákladové efektivity jednoznačně přijímat jako univerzálně platné.

Metastatický karcinom ledviny je onemocnění se špatnou prognózou a vysokou mortalitou. Léčba vysoce nákladnými preparáty vykazuje klinickou účinnost, avšak z pohledu farmakoekonomů je nákladová efektivita této léčby diskutabilní. Proto je třeba hledat mezi zástupci jednotlivých odvětví a zájmů (pacienti, lékaři, farmakoekonomové, zdravotní pojišťovny apod.) určité konsenzy, neboť finanční zdroje ve zdravotnictví nejsou neomezené.

Závěr

Pacienti s metastatickým karcinodem ledviny, kteří jsou po selhání předchozí terapie léčeni inhibitory kináz (sunitinib, sorafenib), znamenají pro plátce zdravotní péče vysokou finanční zátěž, na níž

se nejvíce podílí cena léků (více než 95 % ve fázi do progresu onemocnění, více než 90 % ve fázi progresu). Náklady na jeden měsíc terapie do progresu onemocnění se pohybují průměrně ve výši 94 141,8 Kč. U pacientů léčených sunitinibem byl medián doby do progresu 11 měsíců a celkové náklady 1 267 648,5 Kč, u pacientů léčených sorafenibem byl medián doby do progresu 8 měsíců a celkové náklady 896 670,1 Kč. Porovnáním těchto hodnot jsme získali inkrementální poměr nákladové efektivity ve výši 123 659,5 Kč za 1 měsíc bez progresu při léčbě sunitinibem ve srovnání se sorafenibem. Ve fázi progresu mRCC se měsíční náklady pohybovaly průměrně ve výši 45 767,0 Kč, kdy u více než poloviny pacientů byla zvolena sekvenční terapie (po selhání sunitinibu byl podán sorafenib a opačně), ostatní již byli léčeni pouze podpůrnou medikací. Průměrná doba od zahájení terapie multikinázovými inhibitory po ukončení sledování ve skupině přežívajících pacientů byla 21,2 měsíce. Ze srovnání námi dosažených výsledků z reálné klinické praxe s modelovými farmakoekonomickými analýzami lze vyvodit, že výsledky inkrementálního poměru jsou vysoce citlivé na vyšší náklady na farmakoterapii, která se nám jeví ve srovnání s reálnou praxí značně podhodnocena (podávání inhibitorů kináz probíhá až do PD, avšak v analýzách uváděno pouze několik týdnů jako v klinických studiích). Rovněž účinnost terapie multikinázovými inhibitory bude vhodné dále potvrdit v klinické praxi a následně připravit analýzy přímým porovnáním se stávající terapií pro 1. i 2. linii terapie mRCC.

Literatura

1. Uziš.cz. Novotvary 2007. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR 2010 [citováno: 31. května 2010]. Dostupné z: www.uzis.cz.
2. Johannsen M, Brinkmann OA, Bergmann L et al. The Role of Cytokine Therapy in Metastatic Renal Cell Cancer. *Eur Urol Suppl* 2007; 6: 658–664.
3. Papac RJ, Poo-Hwu WJ. Renal cell carcinoma: A paradigm of lanthanoid disease. *Am J Clin Oncol* 1999; 22(3): 223–231.
4. Lokich J. Spontaneous regression of metastatic renal cancer: case report and literature review. *Am J Clin Oncol* 1997; 20(4): 416–418.
5. Freed SZ, Halperin JP, Gordon M. Idiopathic regression of metastases from renal cell carcinoma. *J Urol* 1977; 118(4): 538–542.
6. Marcus SG, Choyke PL, Reiter R et al. Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy. *J Urol* 1993; 150 (2 Pt 1): 463–466.

7. Wyczółkowski M, Klima W, Bieda W et al. Spontaneous regression of hepatic metastases after nephrectomy and metastasectomy of renal cell carcinoma. *Urol Int* 2001; 66(2): 119–120.
8. Uzis.cz. Ekonomické informace ve zdravotnictví 2008. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR 2009 [citováno: 31. května 2010]. Dostupné z: www.uzis.cz.
9. Sukl.cz. Spotřeba léčiv v České republice v roce 2009. Státní ústav pro kontrolu léčiv 2010 [citováno: 31. května 2010]. Dostupné z: www.sukl.cz.
10. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295(21): 2516–2524.
11. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(1): 16–24.
12. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125–134.
13. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2): 115–124.
14. Szczylik C, Demkow T, Staehler M et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon in patients with advanced renal cell carcinoma: Final results. *J Clin Oncol* 2007; 25(18S): 5025.
15. Dudek AZ, Zolnierak J, Dham A et al. Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009; 115(1): 61–67.
16. Sukl.cz. Dokumentace tvořící spis správních řízení, které se týkají stanovení maximální ceny, stanovení výše a podmínek úhrady. Sutent VaPU SUKLS41404/2008. Státní ústav pro kontrolu léčiv 2008–2010 [citováno: 31. května 2010]. Dostupné z: www.sukl.cz.
17. Sukl.cz. Dokumentace tvořící spis správních řízení, které se týkají stanovení maximální ceny, stanovení výše a podmínek úhrady. Nexavar VaPU SUKLS88031/2008 a SUKLS175556/2009. Státní ústav pro kontrolu léčiv; 2008–2010 [citováno: 31. května 2010]. Dostupné z: www.sukl.cz.
18. Remak E, Charbonneau C, Négrier S et al. Economic evaluation of sunitinib malate for the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26(24): 3995–4000.
19. Purmonen T, Martikainen JA, Soini EJO et al. Economic evaluation of sunitinib malate in second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma in Finland. *Clin Ther* 2008; 30(2): 382–392.
20. Hoyle M, Green C, Thompson-Coon J. Cost-effectiveness of sorafenib for second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Value Health* 2010; 13(1): 55–60.
21. Jaszewski B, Gao X, Reddy P et al. Cost effectiveness of sorafenib versus best supportive care in advanced renal cell carcinoma in Canada. *J Clin Oncol* 2007; 25(18S): 5111.
22. Maroto P, Villavicencio H, Piñol C et al. Cost-effectiveness of sorafenib versus best supportive care in advanced renal cell carcinoma in Spain. *Value in Health* 2006; 9(6): A280.
23. Gao X, Reddy P, Dhanda R et al. Cost-effectiveness of sorafenib versus best supportive care in advanced renal cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24(18): 242S.