Farmakoekonomické hodnocení cetuximabu a panitumumabu v 1. linii léčby mCRC v reálné klinické praxi ČR

The Pharmacoeconomic Analysis of Cetuximab and Panitumumab in the 1st Line Treatment of mCRC in Real Clinical Practice in the Czech Republic

Sehnalová I.¹, Říhová B.¹, Němeček R.², Kintrová K.³, Demlová R.¹

¹ Farmakologický ústav, LF MU, Brno

² Klinika komplexní onkologické péče LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

³ Ústav botaniky a zoologie, PřF MU, Brno

Souhrn

Východiska: Inhibitory receptoru epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor – EGFR) jsou v současnosti v České republice hrazeny v léčbě 1. i dalších linií metastatického kolorektálního karcinomu (metastatic colorectal cancer – mCRC). Klinická účinnost cetuximabu a panitumumabu je obdobná, diskutována je však nákladnost těchto léčiv. Cílem retrospektivní analýzy bylo identifikovat a následně porovnat náklady na léčbu cetuximabem a panitumumabem ve vztahu k jejich klinické účinnosti (přežití bez progresu a celkové přežití) v 1. linii léčby u wild type *KRAS* pacientů s mCRC v reálné klinické praxi v České republice. **Soubor pacientů a metody:** Do analýzy bylo zahrnuto 22 pacientů léčených cetuximabem a 29 pacientů léčených panitumumabem v komplexním onkologickém centru v 1. linii léčby mCRC s potvrzeným wild type *KRAS* v období 11/2011–04/2018. Přímé zdravotnické náklady (medikace, výkony a hospitalizace) byly hodnoceny od zahájení léčby EGFR inhibitorem do progresu onemocnění a do úmrtí pacienta. Průměrný follow-up ve skupině léčené cetuximabem byl 21 měsíců, u pacientů léčených panitumumabem 19 měsíců. **Výsledky:** Úhrada anti-EGFR léčiv tvořila 71 % celkových nákladů ve skupině cetuximabu (medián přežití bez progresu 10,7 měsíce; průměrné náklady na pacienta 964 288 Kč) a 77 % celkových nákladů u panitumumabu (medián přežití bez progresu 8,1 měsíce; průměrné náklady na pacienta 1 003 229 Kč). V časovém horizontu od zahájení anti-EGFR do úmrtí pacienta tvořil cetuximab 55 % celkových nákladů (medián celkového přežití 20,2 měsíce; průměrné 1 752 702 Kč na pacienta) a panitumumab 63 % celkových nákladů (medián celkového přežití 19,8 měsíce; průměrné 1 596 919 Kč na pacienta). Statistická analýza neprokázala mezi oběma anti-EGFR léčivy rozdíly ani v dosažených klinických výsledcích, ani v nákladech na léčbu ($p > 0,05$). **Závěr:** Analýza nákladů na léčbu mCRC u wild type *KRAS* pacientů léčených v 1. linii cetuximabem nebo panitumumabem potvrdila, že biologická léčba představuje nejnákladnější položku v časovém horizontu do progresu onemocnění i do úmrtí pacienta a že v reálné klinické praxi není mezi hodnocenými léčivy z pohledu nákladů ani klinické účinnosti významný rozdíl.

Klíčová slova

cetuximab – panitumumab – kolorektální karcinom – analýza nákladů

Podpořeno CZECRIN (identifikační kód LM2015090); CZECRIN_4 PACIENTY (reg. č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001826).

Supported by CZECRIN (identification code LM2015090); CZECRIN_4 PACIENTY (No. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001826).

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 recommendation for biomedical papers.

Mgr. Barbora Říhová, Ph.D.

Farmakologický ústav

LF MU

Kamenice 5

625 00 Brno

e-mail: brihova@med.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 30. 4. 2019

Přijato/Accepted: 17. 6. 2019

doi: 10.14735/amko2019288

Summary

Background: The anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) drugs cetuximab and panitumumab are currently reimbursed when administered during the first and subsequent lines of treatment of patients in the Czech Republic with metastatic colorectal cancer (mCRC). Because cetuximab and panitumumab do not show significant differences in efficacy, their choice may be dependent on cost. This retrospective study analyzed the costs of first-line treatment with cetuximab and panitumumab of patients with mCRC and wild type *KRAS*, as well as evaluated the correlations between costs and effectiveness, as determined by progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). **Patients and methods:** This analysis included 51 patients with mCRC and confirmed wild type *KRAS* treated at the comprehensive cancer centre in the Czech Republic between November 2011 and April 2018. Of these 51 patients, 22 were treated with cetuximab and 29 with panitumumab. Direct medical costs (medications, clinical examinations and procedures, and hospitalization) were evaluated from the initiation of treatment with anti-EGFR drug to disease progression and death. Mean follow-up was 21 months in the cetuximab group and 19 months in the panitumumab group. **Results:** Reimbursement for anti-EGFR drugs until disease progression accounted for 71% (mean, 964,288 CZK per patient) of total costs in the cetuximab group and 77% (mean, 1,003,229 CZK per patient) of total costs in the panitumumab group, with median PFS in these two groups being 10.7 months and 8.1 months, respectively. Reimbursement of expensive center drugs from the start of anti-EGFR treatment to patient death accounted for 55% of total costs in the cetuximab group (mean, 1,752,702 CZK per patient) and 63% of total costs in the panitumumab group (mean, 1,596,919 CZK per patient), with median OS in these two groups being 20.2 months and 19.8 months, respectively. No significant between-group differences in clinical effectiveness and costs of treatment were observed ($p > 0.05$ each). **Conclusion:** Reimbursement for biological agents is the most expensive item in the first-line treatment of mCRC patients with wild type *KRAS*, both to disease progression and death. The clinical effectiveness and costs of cetuximab and panitumumab did not differ significantly.

Key words

cetuximab – panitumumab – colorectal carcinoma – cost analysis

Východiska

Zhoubné novotvary kolorekta (dg. C18–C21) patří k nejčastějším onkologickým diagnózám v ČR. Toto onemocnění zachycené v časných stádiích je dobře léčitelné chirurgicky, ale záchyt onemocnění v pokročilém stavu nebo ve stadiu s metastázami má špatnou prognózu. Léčebné postupy s využitím cílených léčiv zlepšily celkové přežívání (overall survival – OS) pacientů na více než dvojnásobnou dobu, než bylo obvyklé před 20 roky, a v současnosti se OS pohybuje okolo 30 měsíců [1]. V roce 2015 bylo nahlášeno celkem 7 872 případů kolorektálního karcinomu, což představuje mírný absolutní pokles oproti předchozímu roku, přesto se jedná o druhou nejčastější onkologickou diagnózu po karcinomu prostaty u mužů a karcinomu prsu u žen [2]. Ačkoliv je v současnosti aktivně a za spoluúčasti zdravotních pojišťoven prováděn screening tohoto onemocnění, je každoročně asi 20 % z nově diagnostikovaných pacientů s karcinomem kolorekta odhaleno v klinickém stadiu IV, tedy s přítomností vzdálených metastáz (metastatic colorectal cancer – mCRC). Predikční odhady pro rok 2018 uvádějí okolo 940 nově diagnostikovaných pacientů v klinickém stadiu IV [3]. V mezinárodním srovnání incidence a mortality kolorektálního karcinomu dle Globocan 2012 zaujímá ČR 6. místo [2].

Současné postavení biologické léčby mCRC

V léčbě mCRC jsou nyní ze zdravotního pojištění za splnění indikačních podmínek hrazena antiangiogenní léčiva zaměřená proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF) bevacizumab a aflibercept, inhibitory receptoru pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR) cetuximab a panitumumab, multikinázový inhibitor regorafenib a nejnověji pak kombinace antimetabolitu s enzymatickým inhibitorem trifluridin/tipiracil. Všechna tato léčiva prokázala v randomizovaných studiích svoji bezpečnost a účinnost a podávání těchto preparátů vedlo k prodloužení OS, prodloužení doby dogrese nebo přežití bez známek progresu onemocnění (progression-free survival – PFS) [4–11]. Biologická léčba však představuje značnou finanční zátěž pro zdravotní systém. S rozvojem a aplikací principů personalizované medicíny hrají u mCRC důležitou roli prognostické a prediktivní faktory [12,13]. Ačkoliv bylo objeveno několik biomarkerů, v rutinní praxi v léčbě mCRC se uplatňuje pouze vyšetření mutací onkogenů *KRAS* a *NRAS*. Nemutovaný (wild type – WT) typ onkogenů *RAS* je v současnosti nutnou podmínkou pro zahájení léčby inhibitory EGFR [14,15].

EGFR inhibitory v léčbě mCRC

EGFR inhibitory cetuximab a panitumumab jsou u mCRC indikovány v léčbě 1. linie v kombinaci s režimy FOLFIRI (irinotekan, leukovorin, 5-fluorouracil) a FOLFOX (oxaliplatin, leukovorin, 5-fluorouracil). V léčbě 2. linie mCRC jsou EGFR inhibitory indikovány v kombinaci s režimy na bázi irinotekanu nebo v monoterapii, pokud nebyl cetuximab či panitumumab použit v 1. linii léčby. V léčbě 3. a dalších linií mohou být indikovány v monoterapii po selhání léčby chemoterapeutickými režimy zahrnujícími fluoropyrimidin, oxaliplatinu a irinotekan, pokud nebyl některý z EGFR inhibitorů (cetuximab či panitumumab) použit v předcházející léčbě [14,15].

Oba EGFR inhibitory mají stejný mechanismus účinku, ale liší se svým původem a strukturou. Cetuximab je chimerická monoklonální protilátka IgG1, panitumumab je plně humánní monoklonální protilátka IgG2. S chimérickou strukturou cetuximabu tak souvisí i vyšší výskyt alergických reakcí spojených s jeho podáním [16]. Typickým nežádoucím účinkem doprovázejícím léčbu EGFR inhibitory je kožní reakce související s farmakologickým účinkem. Vyskytuje se až u 90 % léčených pacientů a bývá pozitivním prediktivním faktorem odpovědi na léčbu [17]. Nežádoucí

kožní účinky jsou zpravidla dobře zvládnutelné podpůrnou dermatologickou léčbou, v závažnějších případech pak dočasným nebo úplným přerušením léčby [14,15].

Jak již prokázaly publikované studie, účinnost cetuximabu a panitumumabu u mCRC je obdobná [3,18]. Otázkou v klinické praxi pak může být, zda některý z těchto preparátů bude nákladově efektivnější.

Cílem naší analýzy bylo z dat reálné klinické praxe retrospektivně identifikovat a porovnat náklady na léčbu cetuximabem a panitumumabem v 1. linii léčby u WT *KRAS* pacientů s mCRC ve vztahu ke klinické účinnosti léčby hodnocené jako PFS a OS.

Soubor pacientů a metody

Do analýzy bylo zahrnuto 22 pacientů (16 mužů (73 %) a 6 žen (27 %)) léčených cetuximabem a 29 pacientů (19 mužů (66 %) a 10 žen (34 %)) léčených panitumumabem v komplexním onkologickém centru v 1. linii léčby mCRC s potvrzeným WT *KRAS* v období 11/2011–04/2018.

Klinická data (věk při zahájení léčby, datum zahájení a ukončení léčby, progresse onemocnění, datum úmrtí) byla získána z klinického registru Corect. Nákladová data byla získána z výkazů péče v komplexním onkologickém centru, tedy z pohledu plátce zdravotní péče. Přímé zdravotnické náklady byly hodnoceny ve dvou časových horizontech – od zahájení léčby EGFR inhibitory do progresse onemocnění a od zahájení léčby EGFR inhibitory do úmrtí pacienta, s rozlišením nákladů na zdravotnické výkony, preskripci léčivých přípravků a hospitalizaci. Průměrný follow-up ve skupině léčené cetuximabem byl 21 měsíců, u pacientů léčených panitumumabem 19 měsíců.

Farmakoeconomické hodnocení bylo schváleno Etickou komisí Komplexního onkologického centra (KOC) Masarykova onkologického ústavu, Brno.

Statistické zpracování dat

Data byla testována pomocí neparametrického Wilcoxonova testu (též Mannův-Whitneyův test), který zkoumal shodnost průměrů pomocí pořadí.

Tab. 1. Klinická účinnost léčby EGFR inhibitory.

Klinická účinnost léčby – měsíce	Cetuximab	Panitumumab	p-value
medián PFS	10,7 (n = 22)	8,1 (n = 29)	0,3816
medián OS	20,2 (n = 14)	19,8 (n = 23)	0,3592

EGFR – receptor pro epidermální růstový faktor, PFS – přežití bez známek progresse, OS – celkové přežití

Tab. 2. Důvody ukončení léčby.

Důvody ukončení léčby	Cetuximab (n = 22) n (%)	Panitumumab (n = 29) n (%)
progrese onemocnění	13 (59)	16 (55)
nežádoucí účinky	5 (23)	5 (17)
ostatní	2 (9)	5 (17)
chirurgický zákrok	1 (4,5)	2 (7)
kompletní remise	1 (4,5)	1 (4)

Výsledky

Cetuximab v 1. linii léčby

Průměrný věk pacientů při zahájení léčby cetuximabem byl 60,7 roku (medián 61,7 roku). Medián PFS byl 10,7 měsíce (tab. 1). Celkem 13 pacientů zahájilo léčbu cetuximabem v kombinaci s irinotekanem, 9 pacientů pak v kombinaci s oxaliplatinou. Nejčastějším důvodem pro ukončení léčby byla progresse onemocnění u 59 % pacientů, následovaná ukončením léčby z důvodu výskytu nežádoucích účinků u 23 % pacientů. Důvody ukončení léčby detailně uvádí tab. 2.

Průměrné celkové náklady na léčbu jednoho pacienta od zahájení léčby cetuximabem do progresse onemocnění byly 964 288 Kč, přičemž největší podíl nákladů připadal na úhradu léčivého přípravku s obsahem cetuximabu – 686 930 Kč (tab. 3, graf 1).

Po progresi onemocnění byla u 5 pacientů zvolena léčba bevacizumabem ve 2. linii léčby a u 3 pacientů léčba kombinací trifluridin/tipiracil ve vyšších liniích léčby. Tyto náklady jsou zahrnuté v nákladech na medikaci od zahájení léčby cetuximabem do úmrtí pacienta. Úmrtí bylo během sledovaného období (medián follow-up 21 měsíců) zaznamenáno u 16 pacientů (73 % pacientů), avšak 2 pacienti byli ztraceni ze sledování. Me-

dián OS byl 20,2 měsíce. Celkové náklady od zahájení léčby cetuximabem do úmrtí pacienta byly 1 752 702 Kč. Největší podíl nákladů představovala medikace – 1 387 641 Kč (tab. 3, graf 1).

Panitumumab v 1. linii léčby

Průměrný věk pacientů při zahájení léčby panitumumabem byl 58,7 roku (medián 63,5 roku). Medián PFS pozorovaný ve sledovaném souboru byl 8,1 měsíce (tab. 1). Všichni pacienti zahájili léčbu panitumumabem v kombinaci s oxaliplatinou. Léčba byla ukončována nejčastěji z důvodu progresse onemocnění – 55 % souboru, následované ukončením z důvodu nežádoucích účinků a z jiných důvodů shodně u 17 % pacientů (tab. 2).

Průměrné celkové náklady na léčbu jednoho pacienta do progresse onemocnění byly 1 003 229 Kč, přičemž největší podíl nákladů připadal na úhradu panitumumabu – 774 058 Kč (tab. 3, graf 1).

Po progresi onemocnění bylo 10 pacientů léčeno bevacizumabem v další linii léčby a 4 pacienti kombinací léčiv trifluridin/tipiracil ve vyšších liniích léčby. Tyto náklady jsou zahrnuté v nákladech na medikaci od zahájení léčby panitumumabem do úmrtí. Úmrtí bylo během sledovaného období (medián

Tab. 3. Náklady na léčbu EGFR inhibitory.

Náklady do progresu	Cetuximab (n = 22)	Panitumumab (n = 29)	p-value
medikace celkem	852 328	894 403	0,8876
z toho:			
EGFR inhibitor	686 930	774 058	–
ostatní medikace*	165 398	120 345	–
zdravotní výkony	98 683	94 930	0,7107
hospitalizace	13 276	13 897	0,1848
celkem	964 288	1 003 229	0,9324

Náklady do úmrtí	Cetuximab (n = 14)	Panitumumab (n = 23)	p-value
medikace celkem	1 387 641	1 289 965	0,8596
z toho:			
centrová léčba**	959 105	1 005 851	–
ostatní medikace*	428 536	284 114	–
zdravotní výkony	294 443	242 164	0,42
hospitalizace	70 618	64 790	0,5952
celkem	1 752 702	1 596 919	0,7456

*Zahrnuje náklady na chemoterapeutické režimy, premedikaci, léčbu nežádoucích účinků apod.

**Zahrnuje cetuximab nebo panitumumab v 1. linii léčby a další nákladnou centrovou léčbu v následných liniích (bevacizumab, trifluridin/tipiracil).

EGFR – receptor pro epidermální růstový faktor

follow-up 19 měsíců) zaznamenáno u 24 pacientů (83 %), avšak 1 pacient byl ztracen ze sledování. Medián OS byl 19,8 měsíce. Celkové náklady od zahá-

jení léčby panitumumabem do úmrtí pacienta byly 1 596 919 Kč. Největší podíl nákladů představovala medikace – 1 289 965 Kč (tab. 3, graf 1).

Porovnání účinnosti a nákladů na léčbu EGFR inhibitory

V hodnocené skupině pacientů s mCRC léčených v 1. linii cetuximabem nebo panitumumabem nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v účinnosti léčby hodnocené jako PFS ani v OS ($p > 0,05$) (tab. 1). Rovněž nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v nákladech mezi cetuximabem a panitumumabem v 1. linii léčby do progresu onemocnění nebo od zahájení 1. linie léčby do úmrtí pacienta ($p > 0,05$) (tab. 3).

Diskuze

Cílená biologická léčba prodloužila medián OS u pacientů s mCRC na téměř 30 měsíců, tedy asi dvojnásobek, než bylo obvyklé před nástupem cílené biologické léčby [1]. Publikované klinické studie prokázaly, že pacienti s potvrzenými WT RAS onkogeny mohou profitovat z léčby inhibitory EGFR [6]. Naopak pro pacienty s mutovaným RAS není tato léčba vhodná a v publikovaných studiích byl pozorován kratší PFS i OS u skupiny pacientů s prokázaným mutovaným RAS [9,19]. Uvedené závěry jsou akceptovány i regulačními autoritami a z prostředků veřejného zdravotního pojištění jsou tyto preparáty v ČR hrazeny pouze pacientům s potvrzeným WT RAS typem onkogenů [14,15].

Graf 1. Struktura nákladů při léčbě metastatického kolorektálního karcinomu EGFR inhibitory do progresu a do úmrtí.

EGFR – receptor pro epidermální růstový faktor, *PD – progres onemocnění

**centrová léčba zahrnuje cetuximab nebo panitumumab, bevacizumab a trifluridin/tipiracil

Předložená data z reálné klinické praxe v ČR potvrzují, že výsledky léčby mCRC inhibitory EGFR jsou ve shodě s publikovanými daty. Medián doby do progresu u pacientů léčených cetuximabem v 1. linii byl 10,7 měsíce, tedy o něco vyšší, než publikovaly předchozí klinické studie CRYSTAL a sdružená analýza studií CRYSTAL/OPUS (medián 9,9 a 9,6 měsíce) [19,20], avšak obdobný jako ve studii CAGB/SWOG 80405, kde byl publikován medián PFS 10,4 měsíce [21,22]. Medián PFS u souboru pacientů léčených panitumumabem byl 8,1 měsíce a tato doba je téměř o 2 měsíce kratší, než byla pozorována v klinické studii PRIME [6]. Při hodnocení výsledků léčby od jejího zahájení do úmrtí pacientů byl dosažený OS u pacientů léčených cetuximabem 20,2 měsíce a 19,8 měsíce u pacientů léčených panitumumabem. Tyto hodnoty jsou nižší než výsledky u studií OPUS a CRYSTAL (shodně 23,5 měsíce) a studie PRIME (medián 23,9 měsíce) [6,19,20]. Rozdíly ve výsledných PFS a OS mohou být způsobené malým počtem sledovaných subjektů v našem souboru a dále pak odlišnými kritérii pro výběr pacientů do klinických studií.

Ve shodě s publikovanými daty nebyl mezi účinností cetuximabu a panitumumabu v 1. linii mCRC zaznamenán statisticky významný rozdíl [3,18]. Rovněž náklady a jejich struktura byly u pacientů léčených cetuximabem a panitumumabem obdobné. Přímé srovnání tedy vypovídá o jejich non-inferioritě. Celkové průměrné náklady do progresu onemocnění na medikaci, vyšetření a hospitalizaci byly u pacientů léčených cetuximabem 964 288 Kč, u pacientů léčených panitumumabem 1 003 229 Kč. Největší podíl nákladů v obou souborech připadal na cílenou biologickou léčbu EGFR inhibitory – průměrná úhrada 686 930 Kč za cetuximab (71 % celkových nákladů do progresu onemocnění) a 774 058 Kč za panitumumab (77 % celkových nákladů do progresu onemocnění). Podobné náklady na léčbu mCRC již byly publikovány v retrospektivní analýze nákladů na léčbu bevacizumabem v 1. linii léčby mCRC, kde bylo hodnoceno celkem 218 pacientů bez ohledu na přítomnost RAS mutací. Zde představovaly průměrné náklady na léčbu be-

vacizumabem do progresu onemocnění 687 608 Kč na jednoho pacienta (69 % celkových nákladů do progresu onemocnění) [23].

Naše celkové náklady na léčbu však dle očekávání prezentují poměrně nízké částky oproti zahraničí, kde např. ve studii nákladů na léčbu neresekabilního mCRC autoři uvádějí náklady v rozmezí podle vstupních dat 6 628–7 253 Euro na měsíční léčbu cetuximabem s chemoterapií, v případě léčby panitumumabem s chemoterapií uvádějí 6 636 Euro za měsíc [24].

Náklady na léčbu panitumumabem v 1. linii léčby mCRC byly v roce 2015 počítány v rámci adaptace mezinárodního farmakoekonomického modelu na podmínky ČR [25]. Tato analýza nákladové efektivity porovnávala léčbu panitumumabem a bevacizumabem v kombinaci s režimem mFOLFOX6 v 1. linii léčby mCRC u WT RAS pacientů. Jednalo se o Markovův model s celoživotním časovým horizontem, který vycházel z klinické studie PEAK [26]. Autoři české analýzy uvádějí celkové náklady 1 737 198 Kč od zahájení 1. linie léčby panitumumabem do úmrtí pacienta. Tato částka zahrnuje náklady na vyšetření, podání panitumumabu v 1. linii léčby, případnou biologickou léčbu ve 2. linii a/nebo podpůrnou léčbu po ukončení biologické léčby, dále ostatní medikaci, hospitalizaci, léčbu případných nežádoucích účinků a chirurgické výkony. Naše data z reálné klinické praxe analyzovaná od zahájení léčby panitumumabem do úmrtí pacientů prezentují ve srovnání s touto studií mírně nižší celkové náklady (průměrně 1 596 919 Kč). Odrážejí však přesněji situaci v klinické praxi než farmakoekonomický model vycházející z klinické studie. Pro farmakoekonomická hodnocení nákladných léčiv představují modely vhodnou a jednodušší možnost v procesu vstupu na trh a přiznání úhrad ze zdravotního pojištění, tedy v situaci, kdy ještě není dostatek dat z běžné klinické praxe. Avšak po zavedení léčiva do zdravotního systému by měla být jeho nákladová efektivita ověřena na datech z reálné klinické praxe.

Nákladová efektivita

Vzhledem k tomu, že mezi účinností ani náklady na cetuximab a panitumumab

v hodnocené kohortě pacientů nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl, není možné vyhodnotit nákladovou efektivitu vzájemným porovnáním inkrementů nákladů a účinnosti komparátorů, jak bývá ve farmakoekonomických analýzách zvykem. V inkrementálním poměru nákladové efektivity je rozdíl nákladů a účinností nulový, a důkazy z reálné klinické praxe nám tak potvrzují, že cetuximab v 1. linii léčby mCRC není nákladově efektivnější ve srovnání s panitumumabem a ani panitumumab v 1. linii léčby mCRC není nákladově efektivnější ve srovnání s cetuximabem.

Limitace dat

Limitací předložených klinických a nákladových dat je poměrně malá kohorta pacientů pocházející z jednoho zdravotnického zařízení, zejména v rámci hodnocení OS a nákladů spojených s celoživotním časovým horizontem. Retrospektivně však byli hodnoceni všichni pacienti s ukončenou léčbou, kteří byli v komplexním onkologickém centru za téměř 7letý časový horizont léčení a nebyli ztraceni ze sledování. Náklady hodnocené ve víceletém časovém horizontu nebyly vztahovány k jednotné úhradě k určitému datu, ale zahrnují částky vykázané zdravotním pojišťovnám v aktuálním roce. Náklady na léčbu nezahrnují testování mutace RAS, neboť testy byly provedeny před zahájením hodnocené terapie. Náklady na tento test činily přibližně 5 700 Kč na pacienta. Předpokládáme, že přímé zdravotnické náklady v souvislosti s hodnocenou protinádorovou léčbou byly vykázány v jednom zdravotnickém zařízení, a jsou tedy v předložené analýze zahrnuty. V ojedinělých případech, např. při řešení méně závažných nežádoucích účinků u praktického lékaře nebo v období péče o pacienty po ukončení cílené léčby, mohlo dojít i k čerpání péče mimo KOC, což by znamenalo podhodnocení námi vypočítaných celkových nákladů. Ve srovnání s úhradou cílené léčby lze však považovat tyto náklady za marginální.

Závěr

Farmakoekonomické hodnocení u pacientů v 1. linii léčby mCRC s WT KRAS potvrdilo, že v reálné klinické praxi v ČR

nejdou rozdíly v nákladech ani v klinické účinnosti cetuximabu a panitumumabu v časovém horizontu do progresu onemocnění ani v podskupině hodnocené do úmrtí ($p > 0,05$).

V 1. linii léčby mCRC u pacientů s WT KRAS léčených cetuximabem a panitumumabem při dosažení mediánu PFS 10,7 a 8,1 měsíce byly průměrné náklady na léčbu jednoho pacienta do progresu onemocnění 964 288 a 1 003 229 Kč, od zahájení 1. linie léčby do úmrtí (OS 20,2 a 19,8 měsíce) průměrně 1 752 702 a 1 596 919 Kč.

Největší podíl přímých zdravotnických nákladů na léčbu mCRC u WT KRAS pacientů léčených EGFR inhibitory v 1. linii léčby představuje úhrada cílené biologické léčby. Průměrné náklady na veškerou medikaci do progresu onemocnění představují 88 %, resp. 89 % celkových nákladů; samotná úhrada hodnocených EGFR inhibitorů 71, resp. 77 % nákladů (průměrně cetuximab 686 930 Kč, panitumumab 774 058 Kč).

Obdobně při hodnocení podskupin od zahájení 1. linie léčby do úmrtí pacientů zůstává nejvyšší podíl vynaložených nákladů na medikaci (79 % u cetuximabu a 81 % u panitumumabu), kde kromě samotných EGFR inhibitorů navyšují celkovou sumu další nákladná centrová léčiva použitá ve vyšších liniích léčby mCRC, kterými byly v hodnoceném souboru bevacizumab a trifluridin/tipiracil.

Literatura

1. van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27(8): 1386–1422. doi: 10.1093/annonc/mdw235.
2. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Novotvary. [online]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/novotvary>.
3. Linkos.cz. Modrá kniha České onkologické společnosti ČLS JEP. [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>.
4. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25(12): 1539–1544. doi: 10.1200/JCO.2006.09.6305.
5. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(23): 2335–2342. doi: 10.1056/NEJMoa032691.
6. Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014; 25(7): 1346–1355. doi: 10.1093/annonc/mdu141.
7. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011; 22(7): 1535–1546. doi: 10.1093/annonc/mdq632.
8. Cutsem EV, Tabernero J, Lakomy R et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30(28): 3499–3506. doi: 10.1200/JCO.2012.42.8201.
9. van Cutsem E, Köhne CH, Láng I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): 2011–2019. doi: 10.1200/JCO.2010.33.5091.
10. Grothey A, van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381(9863): 303–312. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X.
11. Mayer RJ, van Cutsem E, Falcone A et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(20): 1909–1919. doi: 10.1056/NEJMoa1414325.
12. Aghagholizadeh P, Radpour R. New trends in molecular and cellular biomarker discovery for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22(25): 5678–5693. doi: 10.3748/wjg.v22.i25.5678.
13. Král J, Slyšková J, Vodička P et al. Molecular pathogenesis of colorectal cancer. *Klin Onkol* 2016; 29(6): 419–427. doi: 10.14735/amko2016419.
14. ERBITUX, 5MG/ML INF SOL 1X20ML. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [online]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0028761&tab=texts>.
15. VECTIBIX, 20MG/ML INF CNC SOL 1X5ML. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [online]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0029248&tab=texts>.
16. Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *Oncologist* 2008; 13(6): 725–732. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0012.
17. Jean GW, Shah SR. Epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Pharmacotherapy* 2008; 28(6): 742–754. doi: 10.1592/phco.28.6.742.
18. Price TJ, Peeters M, Kim TW et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (AS-PECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014; 15(6): 569–579. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70118-4.
19. Cutsem EV, Lenz HJ, Köhne CH et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(7): 692–700. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4812.
20. Bokemeyer C, Cutsem EV, Rougier P et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer* 2012; 48(10): 1466–1475. doi: 10.1016/j.ejca.2012.02.057.
21. Elez E, Argilés G, Tabernero J. First-line treatment of metastatic colorectal cancer: interpreting FIRE-3, PEAK, and CALGB/SWOG 80405. *Curr Treat Options Oncol* 2015; 16(11): 52. doi: 10.1007/s11864-015-0369-x.
22. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ et al. CALGB/SWOG 80405: phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl 18): LBA3–LBA3.
23. Hradecká I, Říhová B, Horová R et al. Analýza nákladů na 1. linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu při podání režimů s bevacizumabem – data z reálné klinické praxe v České republice. *Klin Onkol* 2014; 27(4): 255–260. doi: 10.14735/amko2014255.
24. Rautenberg T, Siebert U, Arnold D et al. Economic outcomes of sequences which include monoclonal antibodies against vascular endothelial growth factor and/or epidermal growth factor receptor for the treatment of unresectable metastatic colorectal cancer. *J Med Econ* 2014; 17(2): 99–110. doi: 10.3111/13696998.2013.864973.
25. Fínek J, Skoupá J, Jandová P. Cost-effectiveness analysis of panitumumab plus mFOLFOX6 compared to bevacizumab plus mFOLFOX6 for first-line treatment of patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer – Czech Republic model adaptation. *Klin Onkol* 2015; 28(4): 265–272. doi: 10.14735/amko2015265.
26. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32(21): 2240–2247. doi: 10.1200/JCO.2013.53.2473.