

Farmakoeconomika precizní onkologie

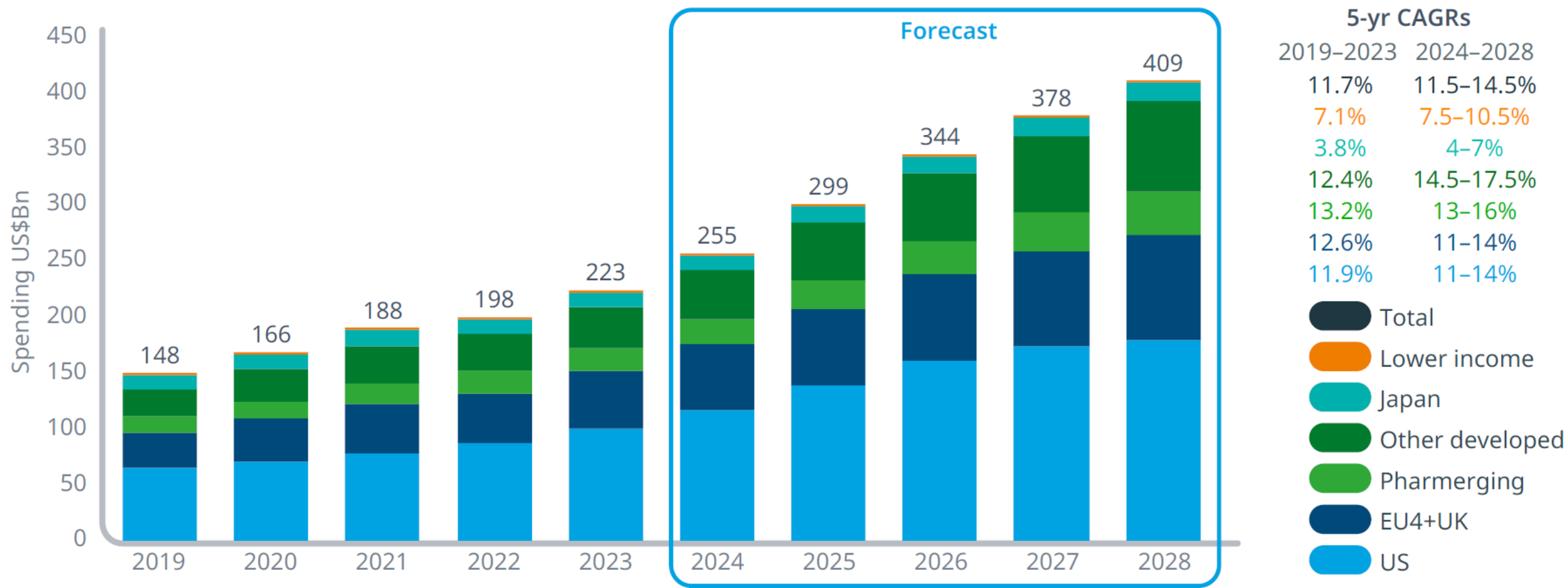
Peter Grell

**Centrum precizní onkologie
Klinika komplexní onkologické péče**

**Masarykův onkologický ústav
Lekářská fakulta Masarykovy university
Brno**

**XXVII. setkání Klubu mladých onkologů
Medlov 13. - 16. 2025**

Náklady na onkologickou péči



Farmakoekonomika

- **Farmakoekonomika** je vědní obor jež **stanovuje hodnotu léčivých přípravků** nebo léčebných postupů **porovnáním nákladů na léčbu s přínosy dané léčby**
- **Cílem je efektivní využití omezených veřejných zdrojů**
- **Náklady na zdravotní péči neustále rostou (v ČR cca 9% HDP)**
 1. **Rozvoj nových nákladných technologií**
 2. **Rozvoj citlivějších diagnostických metod = více indikovaných pacientů**
 3. **Stárnutí populace**

Nákladová efektivita

- **Typy analýz nákladové efektivity:**
 - Cost-minimisation analysis (CMA)
 - **Cost-utility analysis (CUA)**
 - **Cost-effectiveness analysis (CEA)**
 - Cost-benefit analysis (CBA)
 - Cost-consequence sanalysis (CCA)

Cost-utility analysis (CUA)

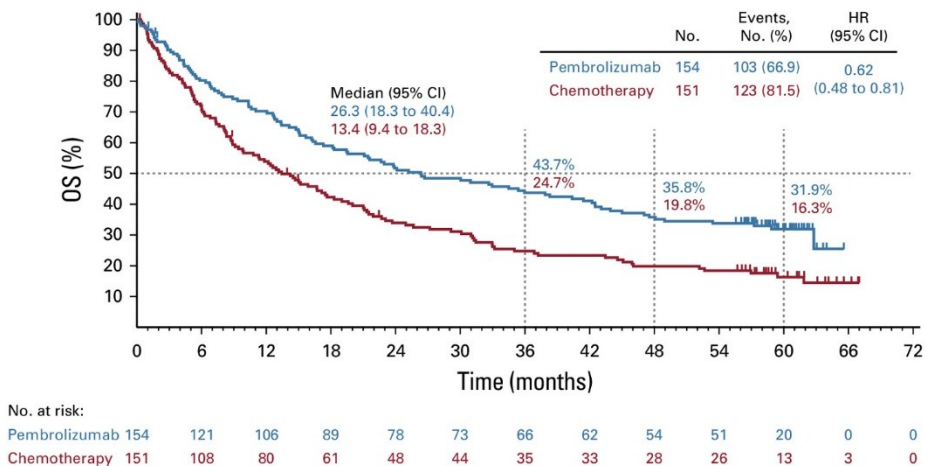
- V případě, kdy se přínosy dvou intervencí mezi sebou vzájemně liší
- Parametrem přínosu je 1 **QALY** – (**quality adjusted life year**)
rok života v plném zdraví
- **ICER (Incremental cost-effectiveness ratio)**
inkrementální poměr nákladů a přínosů
- Informuje kolik stojí prodloužení života o 1 QALY pomocí nové intervence

$$\text{ICER} = \frac{\text{Náklady 1} - \text{Náklady 2}}{\text{Přínos 1} - \text{Přínos 2}}$$

Příklad

- **KEYNOTE 024** - NSCLC PD-L1 TPS 50% a více, 1. linie pembrolizumab vs chemoterapie

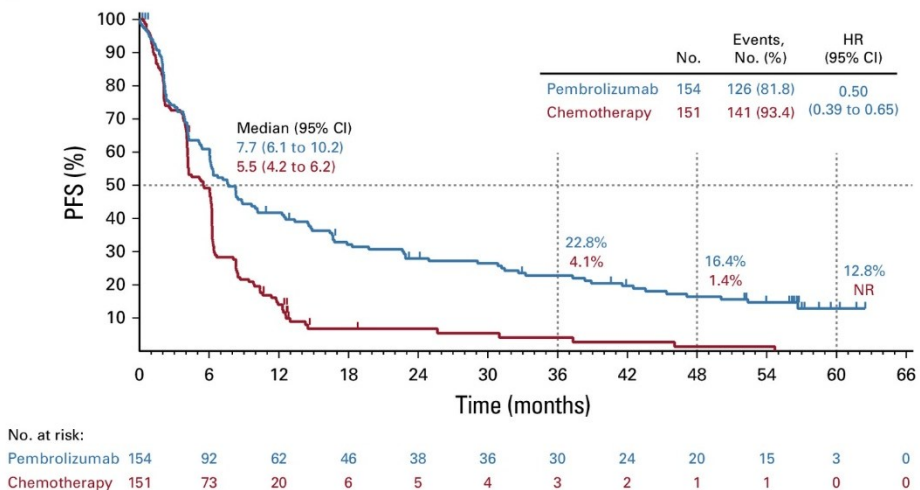
A



Chemoterapie QALY 1,13, náklady 700 000 Kč
Pembrolizumab QALY 2,06, náklady 1 700 000 Kč

$$ICER = \frac{1\,700\,000 - 700\,000}{2,06 - 1,13}$$

B



$$ICER = 1\,075\,000 \text{ Kč/QALY}$$

V ČR stanovena hranice 1,2 milionu Kč/QALY

- **VILP - Vysoce inovativní léčebný přípravek**
- Za **vysoce inovativní** lze označit léčivý přípravek určený pro léčbu vysoce závažného onemocnění, které zkracuje **délku života více než o 20 %**
 - **a)** v klinické studii prokázal, že v hodnoceném **parametru, který má dopad na kvalitu života, došlo alespoň k 30% zlepšení** oproti hrazené léčbě, nebo
 - **b)** se prokáže prodloužení střední doby **celkového přežití alespoň o 30 % oproti hrazené léčbě, nejméně však o 3 měsíce**
- Pro stanovení dočasné úhrady se **nevyžaduje splnění podmínky nákladové efektivity**
- Možnost získání **3 leté dočasné úhrady** (a 2 roky jisté zvýhodnění)

Příklad

- **AMIVANTAMAB v 1. linii pacientů s NSCLC s EGFR mutací**
- **MARIPOSA – Amivantamab + lazertinib vs osimertinib**
- Medián PFS 23,7 vs 16,6 měsíce (HR = 0.70; P = 0,002), **30% snížení rizika**
- Medián OS NE vs 36,7 měsíce (HR = 0.75; 95% CI, 0.61–0.92; P < 0.005), **25% snížení rizika,**

Vyjádření SUKLu:

ICER amivantamabu ve srovnání s osimertinibem je 14,0 mil Kč/QALY nelze považovat za nákladově efektivní intervenci
ÚHRADA SE ZAMÍTA

- **AMIVANTAMAB v 1. linii pacientů s EGFR exon 20 mutací**
- **PAPILLON – chemoterapie +/- Amivantamab**
- Medián PFS 11,4 vs 6,7 měsíce (HR = 0.40; P < 0,001), **60% snížení rizika**
- Medián OS NE vs 24,4 měsíce (HR = 0.68; 95% CI, 0.42–1.09; P = 0.106), **Δ více než 3 měsíce, 32% snížení rizika,**

Vyjádření SUKLu:

ICER pro amivantamab ve srovnání s DDP+pemetrexed je 3,09 mil Kč/QALYnelze tak považovat za nákladově efektivní intervenci

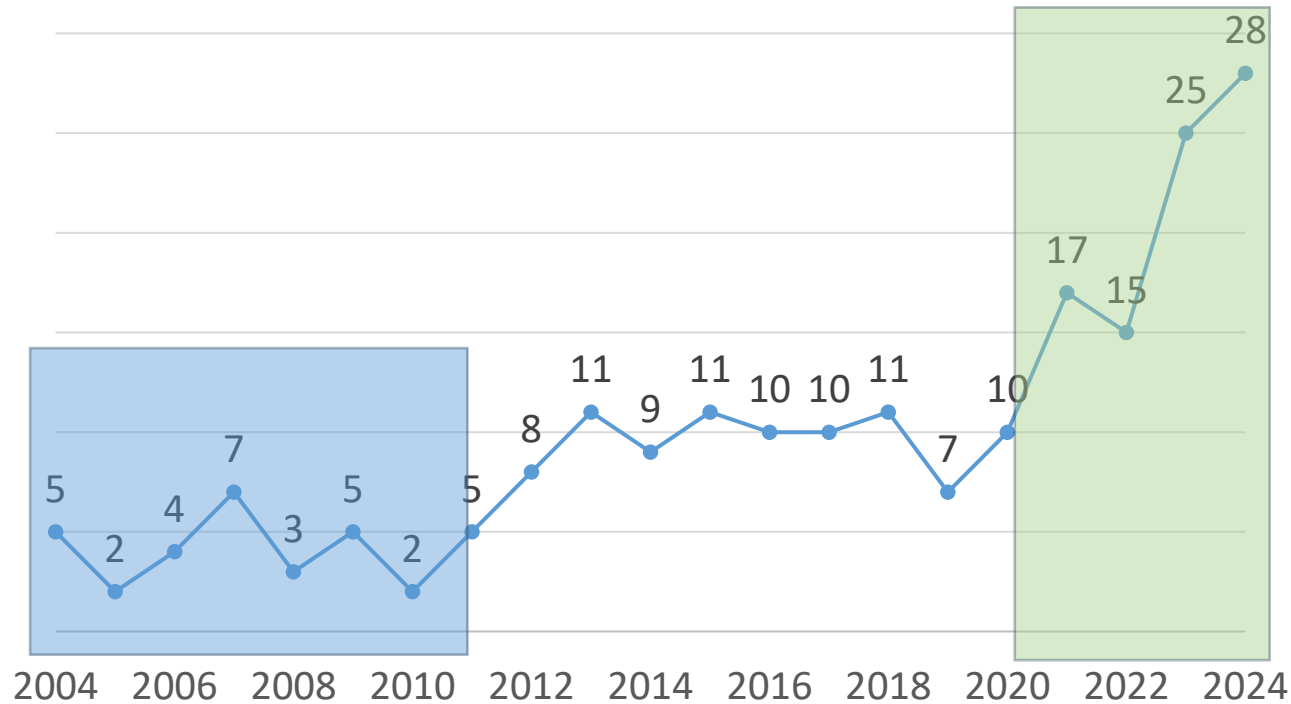
ALE

Přípravek splňuje v dané indikaci odborná kritéria navržená žadatelem pro označení jako vysoce inovativní léčivý přípravek (VILP), jelikož je určený k léčbě vysoce závažného onemocnění a prokázal, že v primárním hodnoceném parametru, který má dopad na kvalitu života, došlo alespoň k 30 % zlepšení oproti hrazené léčbě

DOČASNÁ ÚHRADA STANOVENA na 3 roky

Precizní onkologie

Nové protinádorové léky schválené EMA v letech 2004-2024



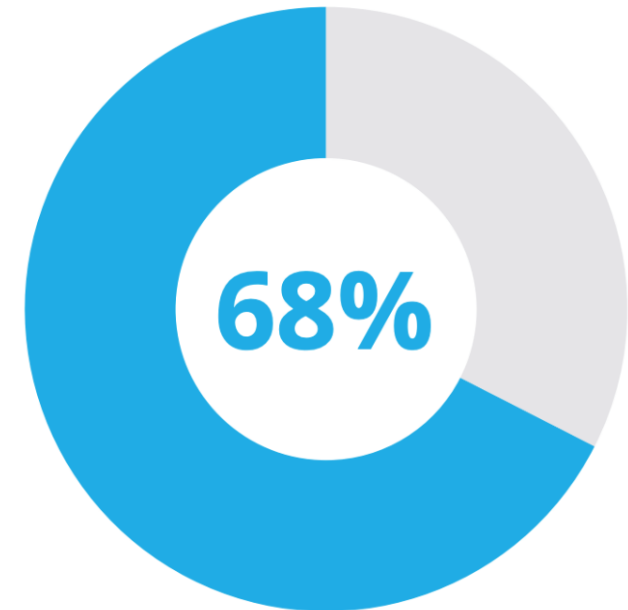
Od roku 2020 schváleno téměř 100 léků:

- Cca 80% léku je cílených (včetně ADC a bi-specifických protilátek)
- Cca 15% je imunoterapie

Label requirements for recent oncology

NAS launches in US

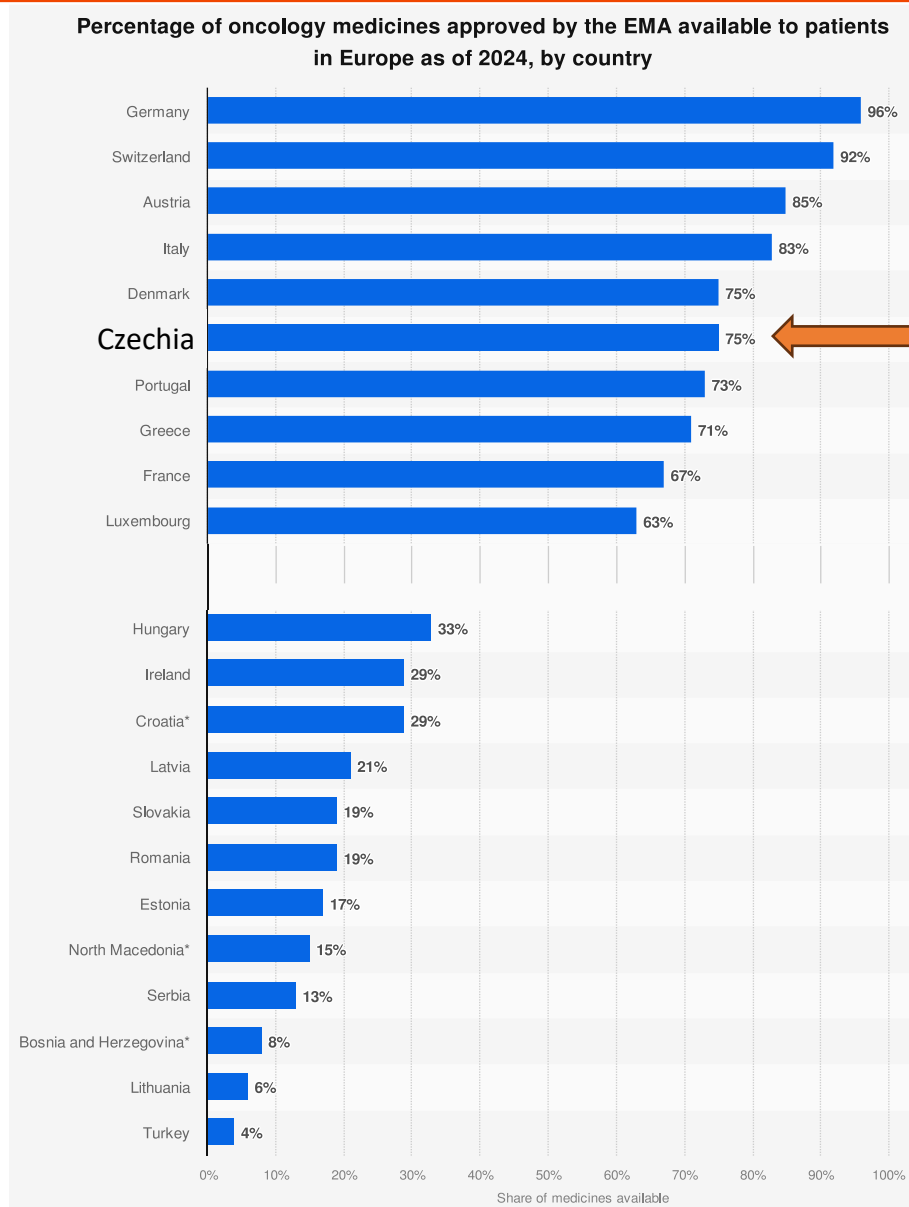
(share of solid tumour NAS from 2019 to 2023)



of launches require
biomarker testing in their label

● Predictive biomarker ● No predictive biomarker

Precizní onkologie v ČR



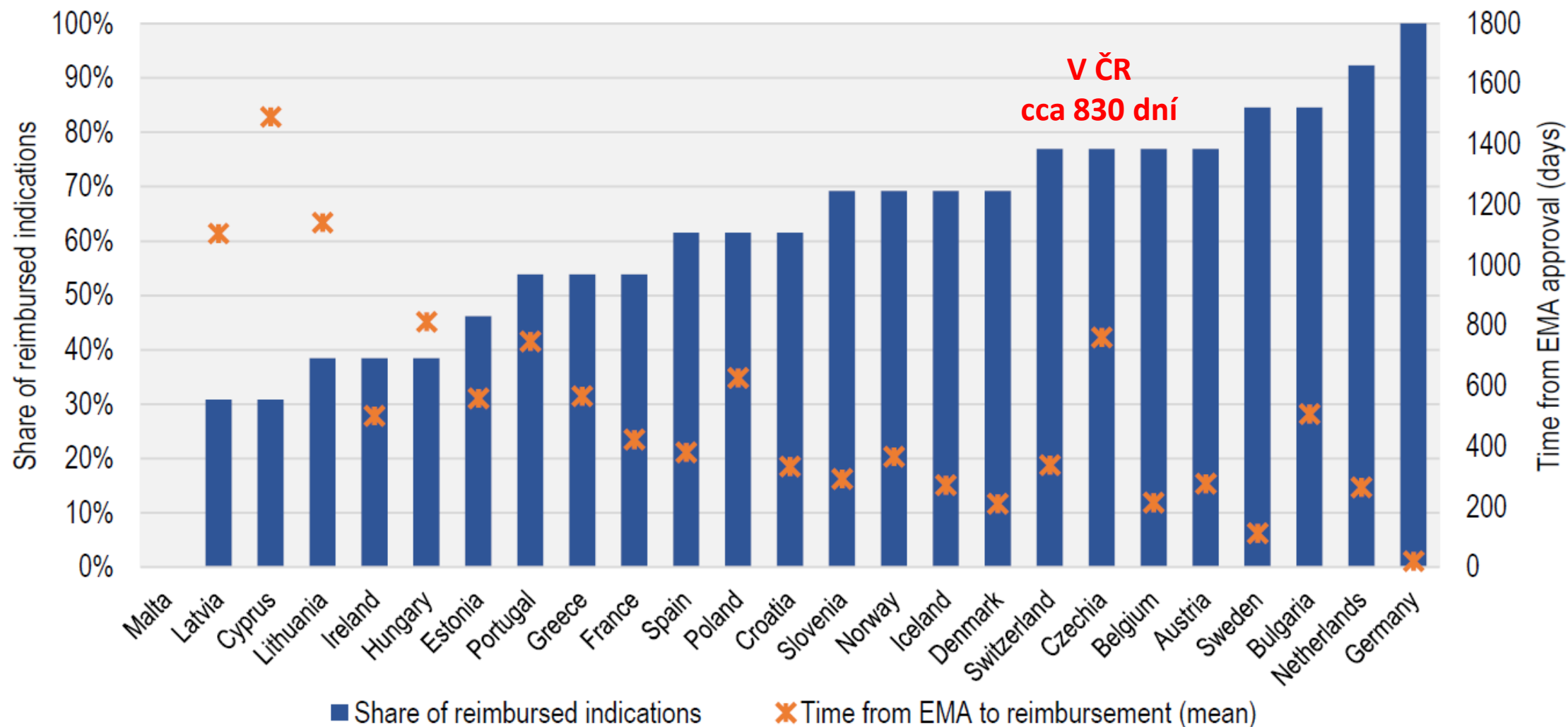
- V ČR dostupných 75% léků schválených EMA (2019-2023)

Počet schválených indikací v ČR:

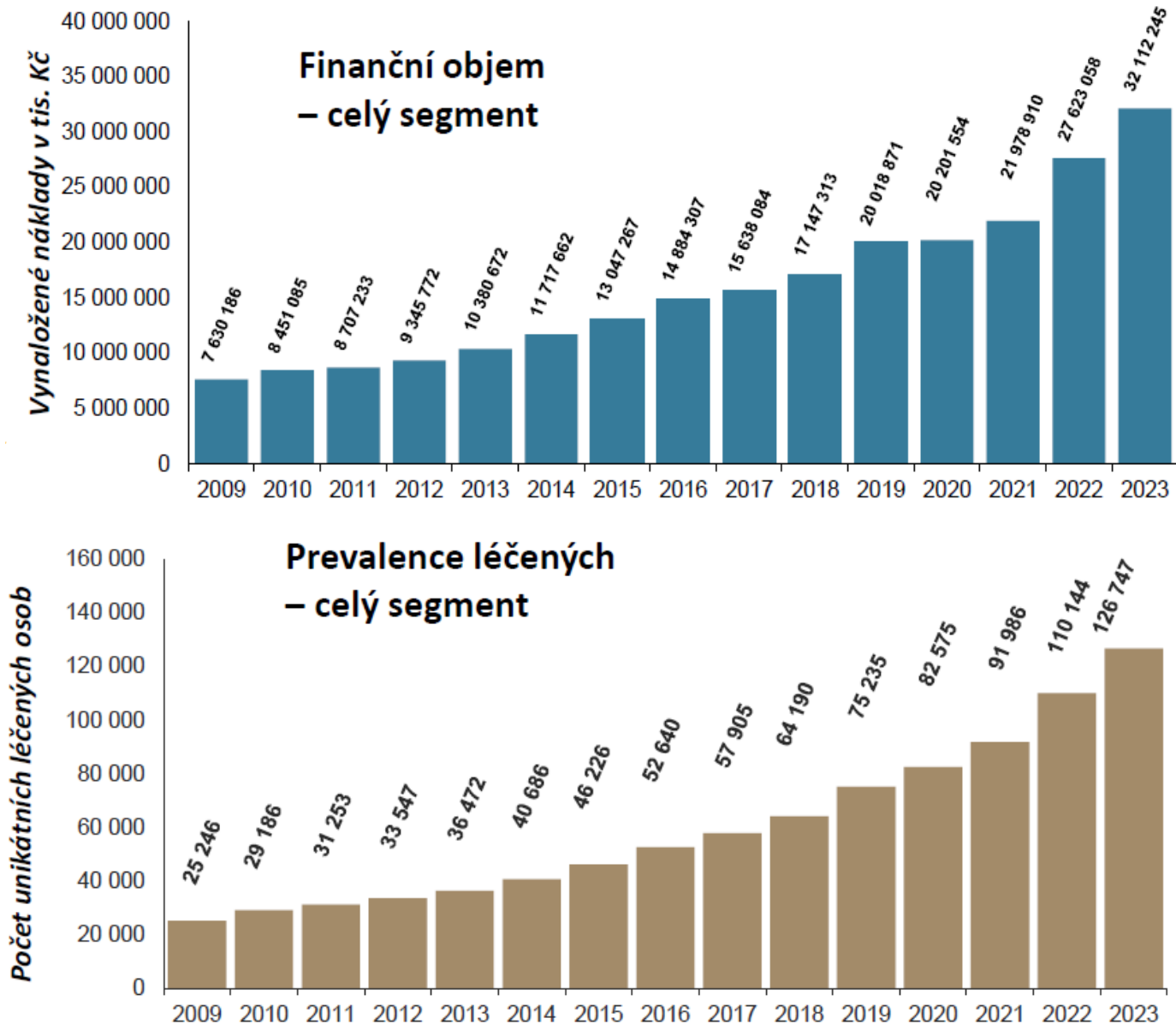
- Cílená léčba přes 60 indikací
- Imunoterapie přes 35 indikací

Precizní onkologie v ČR

Procento schválených onkologických léků a doba od schválení EMA (karcinom prsu a plic, 2016-2023)



Centrová léčba v ČR



Náklady na onkologickou centrovou léčbu (solidní nádory) tvoří 25% z celé centrové léčby

Rok	Náklady (v tis Kč)
2022	7 200 869
2023	8 836 854
2024	10 625 488
2025	predikce 12 711 292

Relativní změna 2022 k predikci 2025

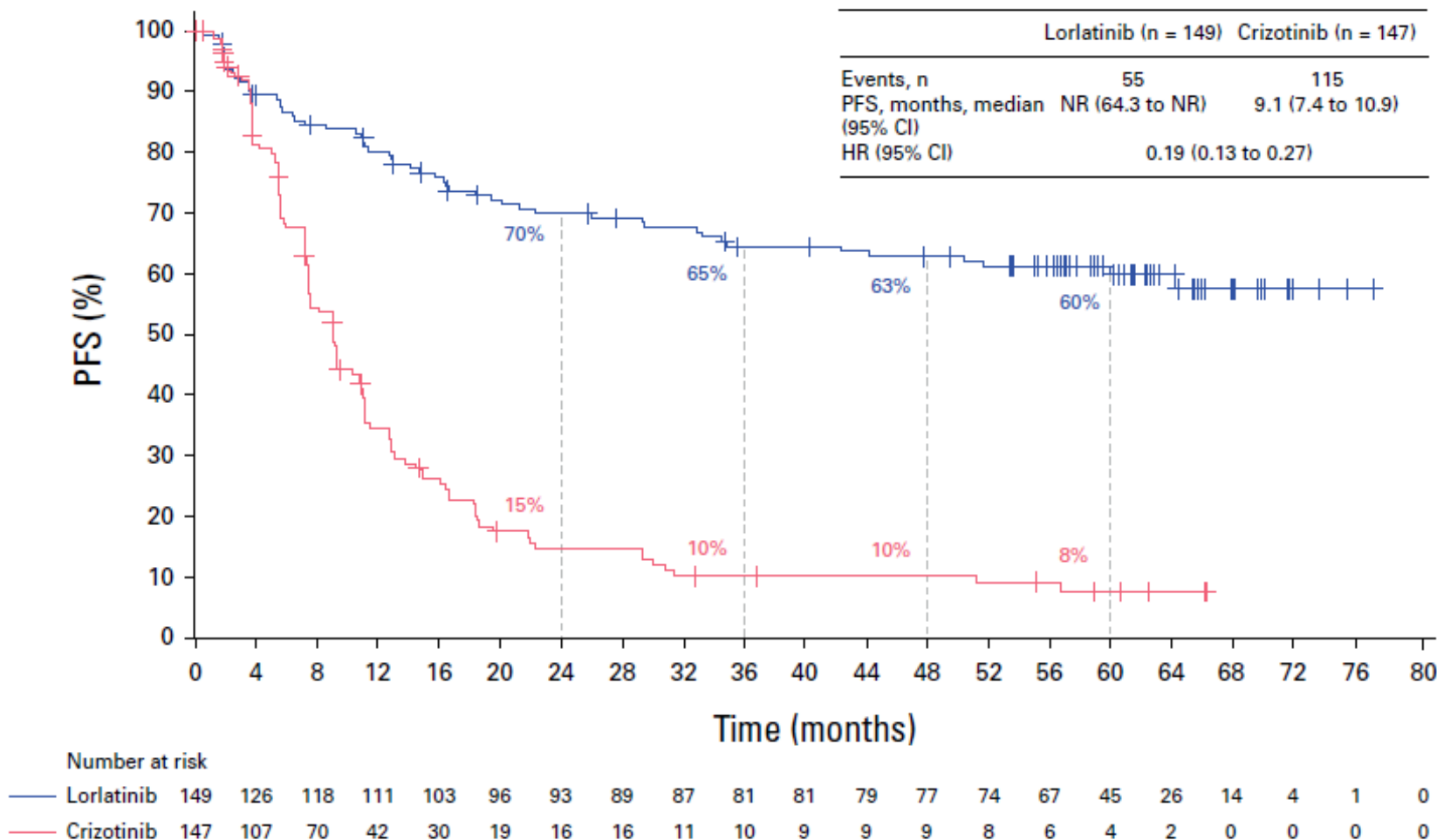
76%

Centrová léčba v ČR

preparát	dávkování	cena za 1 měsíc léčby
amivantamab	1400 mg 4x, pak 1750 mg 3w	495 900/206 700
trastuzumab deruxtecan	5,4 mg/kg 3w	244 300
tepotinib	450 mg QD	204 300
pembrolizumab	200 mg 3w	173 600
sotorasib	960 mg QD	156 900
Phesgo (pertuzumab/trastuzumab)	1200/600 mg, pak 600/600 mg 3w	156 000/115 400
pertuzumab	840 mg, pak 420 mg 3w	129 200/86 200
nivolumab	240 mg 2w	124 100
osimertinib	80 mg QD	122 000
lorlatinib	100 mg QD	99 200
cetuximab	500 mg/m ² 2w	77 200
panitumumab	6 mg/kg 2w	74 900
trastuzumab	8 mg/kg, pak 6 mg/kg 3w	28 300/21 200
bevacizumab	5 mg/kg 2w	18 100

Náklady na lorlatinib – 1 jeden pacient

Studie CROWN, fáze III, lorlatinib vs crizotinib v 1. linii léčba ALK+ NSCLC

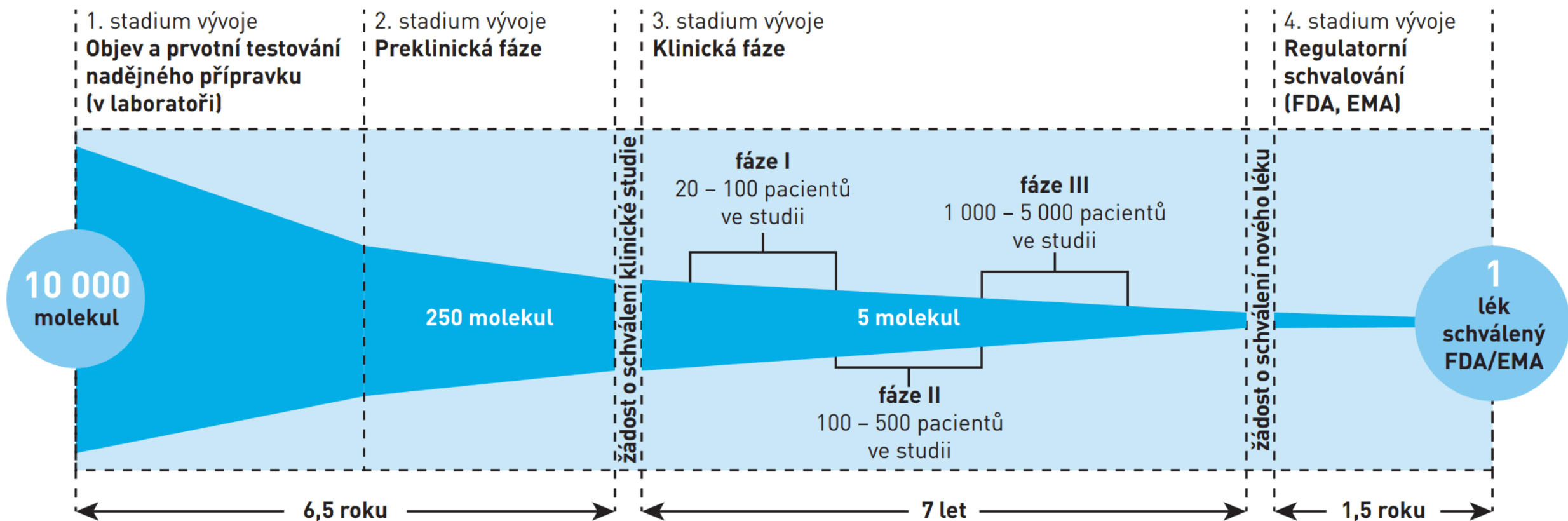


Lorlatinib:
medián PFS nedosažen
medián trvání léčby 57 měsíců

měsíc terapie Lorlatinibem je
cca 100 000 Kč

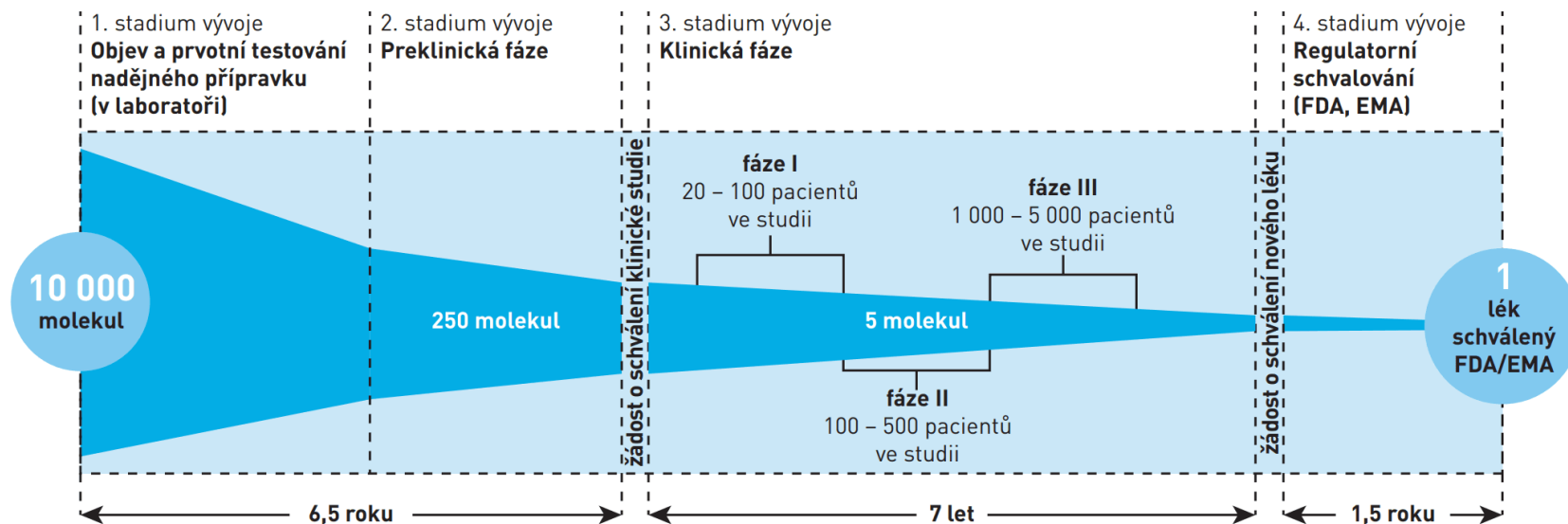
Terapie jednoho pacienta
5 700 000 Kč

Vývoj onkologických léků



- Z fáze I se do praxe dostane cca 5-10 % onkologických léků
 - Z fáze I do fáze II úspěšnost cca 50 %
 - Z fáze II do fáze III cca 25 %
 - Z fáze II do schválení cca 50 %

Vývoj onkologických léků



- Cena vývoje onkologického léku 0,7 – 3 miliardy dolarů

Fáze vývoje

Objev a preklinický výzkum

Klinické zkoušky (fáze I–III)

Regulační schválení a následné studie

Celkové náklady

Odhadované náklady

\$150–300 miliónů

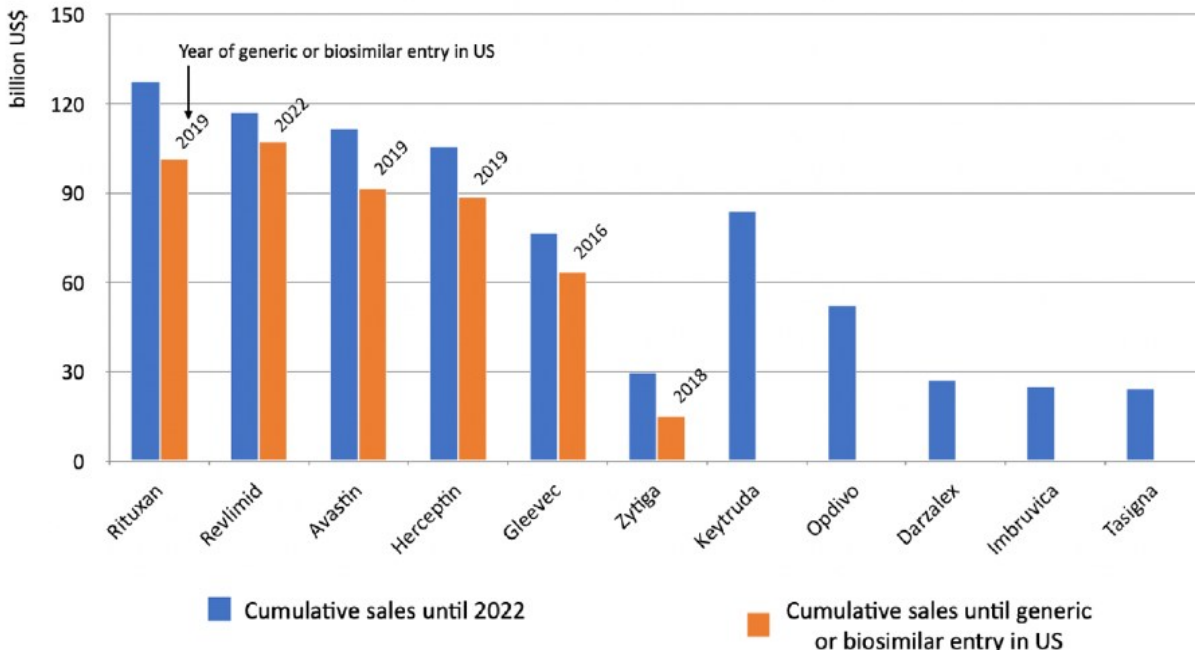
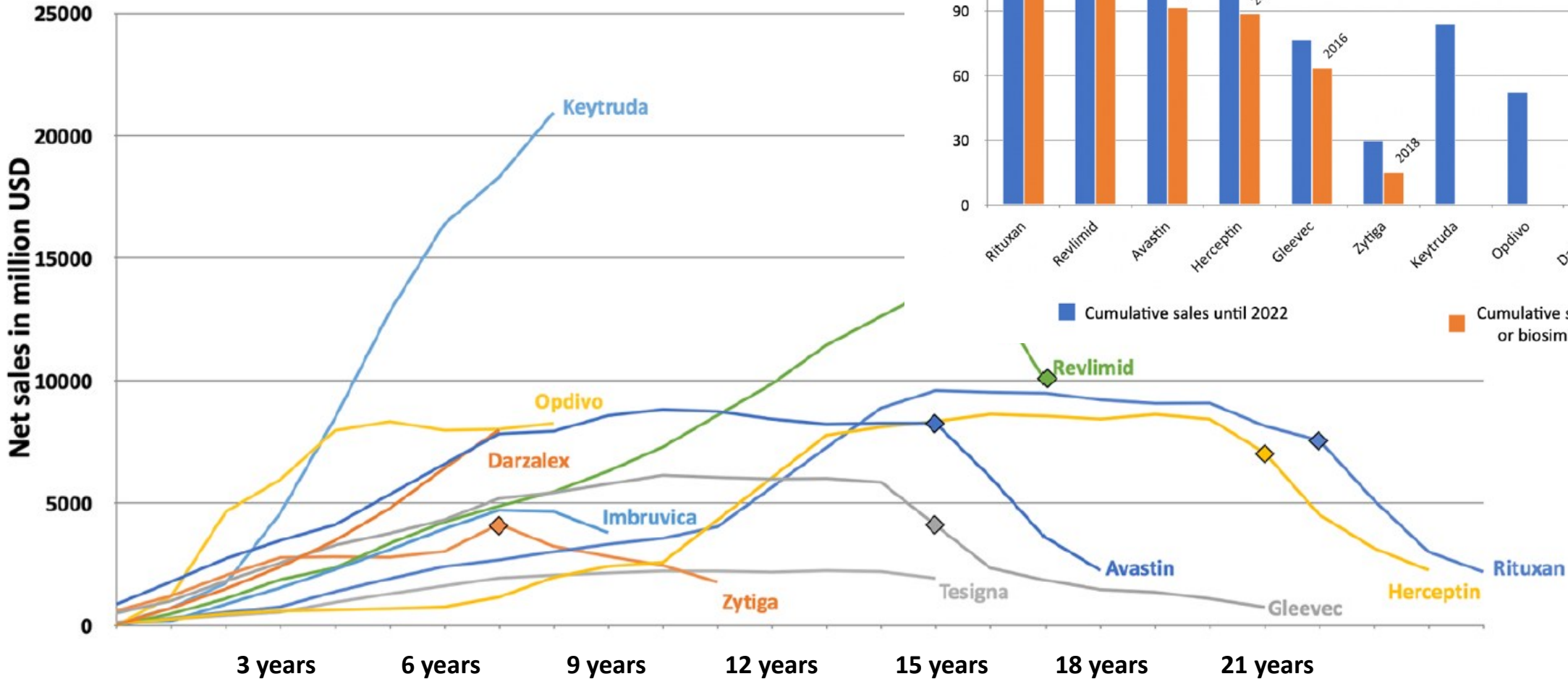
\$800M–1,5 miliardy

\$100–300 miliónů

\$1,0B–2,8 miliard

Cena onkologických léků

Prodej/tržby onkologických léků v USA



Precizní onkologie



NGS testování



Reco
patie
Med

SPECIAL ARTICLE

F. Mose
F. Meric
S. Jezdic

ANNALS OF
ONCOLOGY

ANNALS OF
ONCOLOGY
driving innovation in oncology

July 2024

Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group

M. F. Mosele^{1,2}, C. B. Westphalen³, A. Stenzinger⁴, F. Barlesi^{1,2,5}, A. Bayle^{5,6,7,8}, I. Bièche⁹, J. Bonastre^{7,8}, E. Castro¹⁰, R. Dienstmann^{11,12,13}, A. Krämer^{14,15}, A. M. Czarnecka^{16,17}, F. Meric-Bernstam¹⁸, S. Michiels^{7,8}, R. Miller^{19,20}, N. Normanno²¹, J. Reis-Filho^{22†}, J. Remon², M. Robson²³, E. Rouleau²⁴, A. Scarpa²⁵, C. Serrano¹¹, J. Mateo¹¹ & F. André^{1,2,5*}

...recommendations are for routine practice only.

Kdo by měl být NGS testován?



GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

TESTOVAT

Neskvamózní NSCLC

Karcinom prsu

Kolorektální karcinom

Karcinom pankreatu

Karcinom žlučových cest

GIST

Karcinom prostaty

Ovariální karcinom

Sarkomy měkkých tkání

Karcinom štítné žlázy

Karcinom neznámého origa

Tumor-agnostické genomické alterace

NETESTOVAT

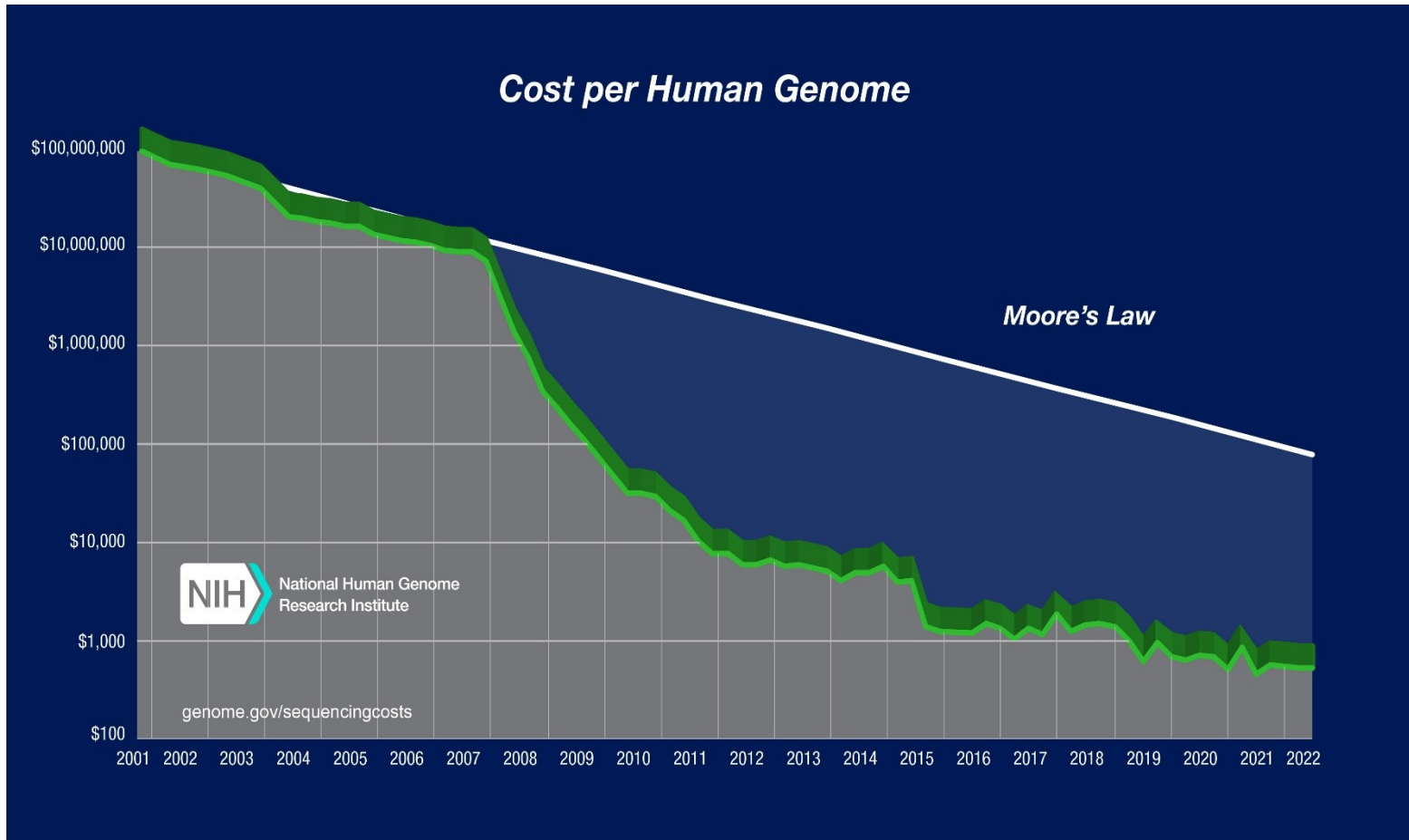
Karcinom jícnu

Karcinom žaludku

Hepatocelulární karcinom

NGS testování - cena

- **Human Genom Project** – trvání 13 let, náklady 2,7 miliardy dolarů



Vývoj ceny **Whole Genome Sequencing**

2009 – Complete Genomics \$5,000

2019 – Illumina HiSeqX Ten \$1,000

2024 – Illumina NovaSeq X plus \$200

2024 – Complete Genomics \$150

2024 – Ultima Genomics UG100 \$100

Náklady NGS v ČR

„Malý“ NGS panel

- 50-60 genů, bez RNA
- Cena kolem 10 000 Kč

Komplexní genomické profilování

- 500 genů, DNA, RNA (CNV, fúze)
MSI status, HRD skóre
- Cena kolem 35 000 Kč (chemie)

• PCR vyšetření u mCRC

- KRAS, NRAS, BRAF
- Bodová produkce 3 x 7 556 bodů

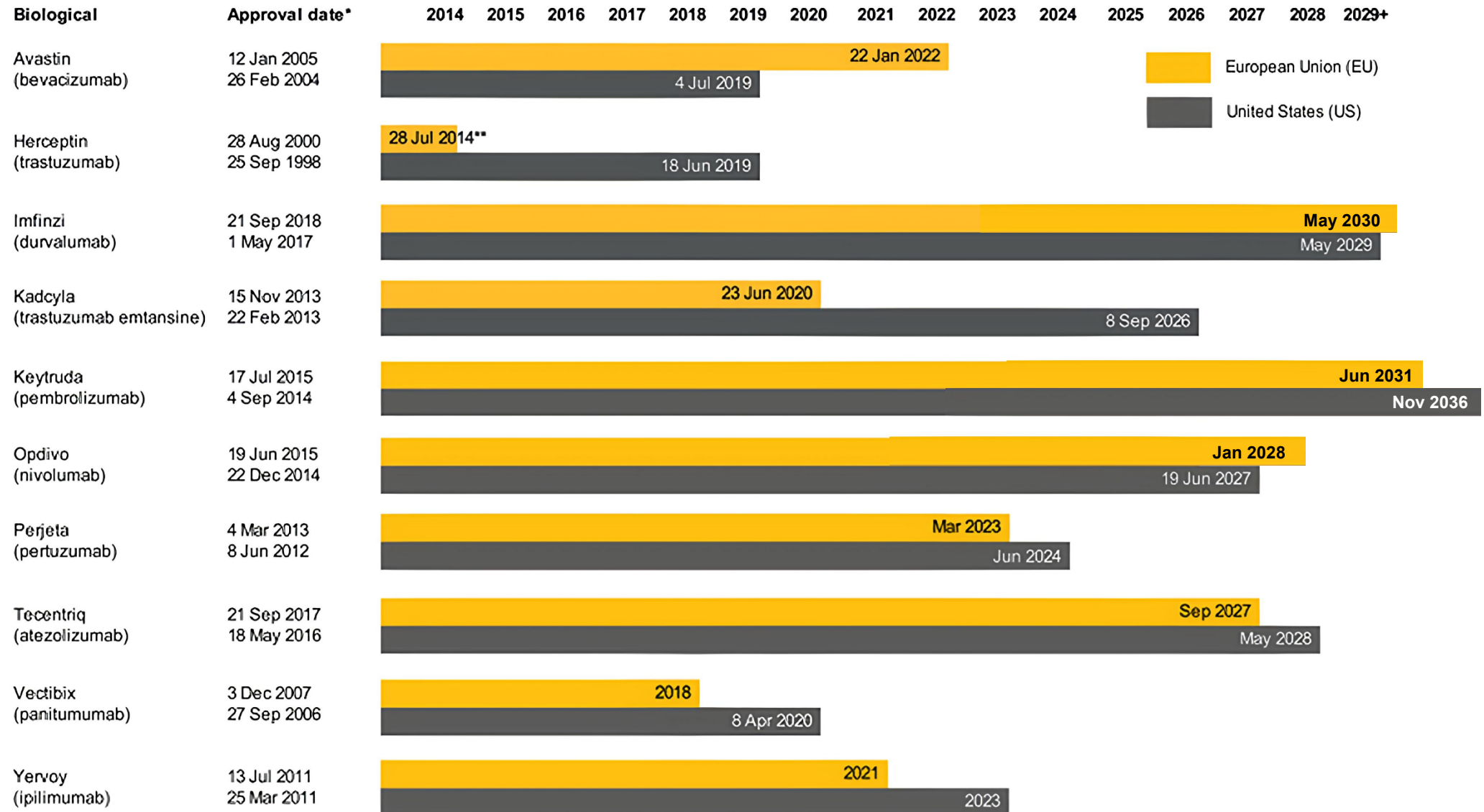
Cena za léčbu pacienta s mCRC

- Ambulantní aplikace 1 cyklu
terapie FOLFOX + bevacizumab
- Cca 23 000 Kč

Precizní onkologie

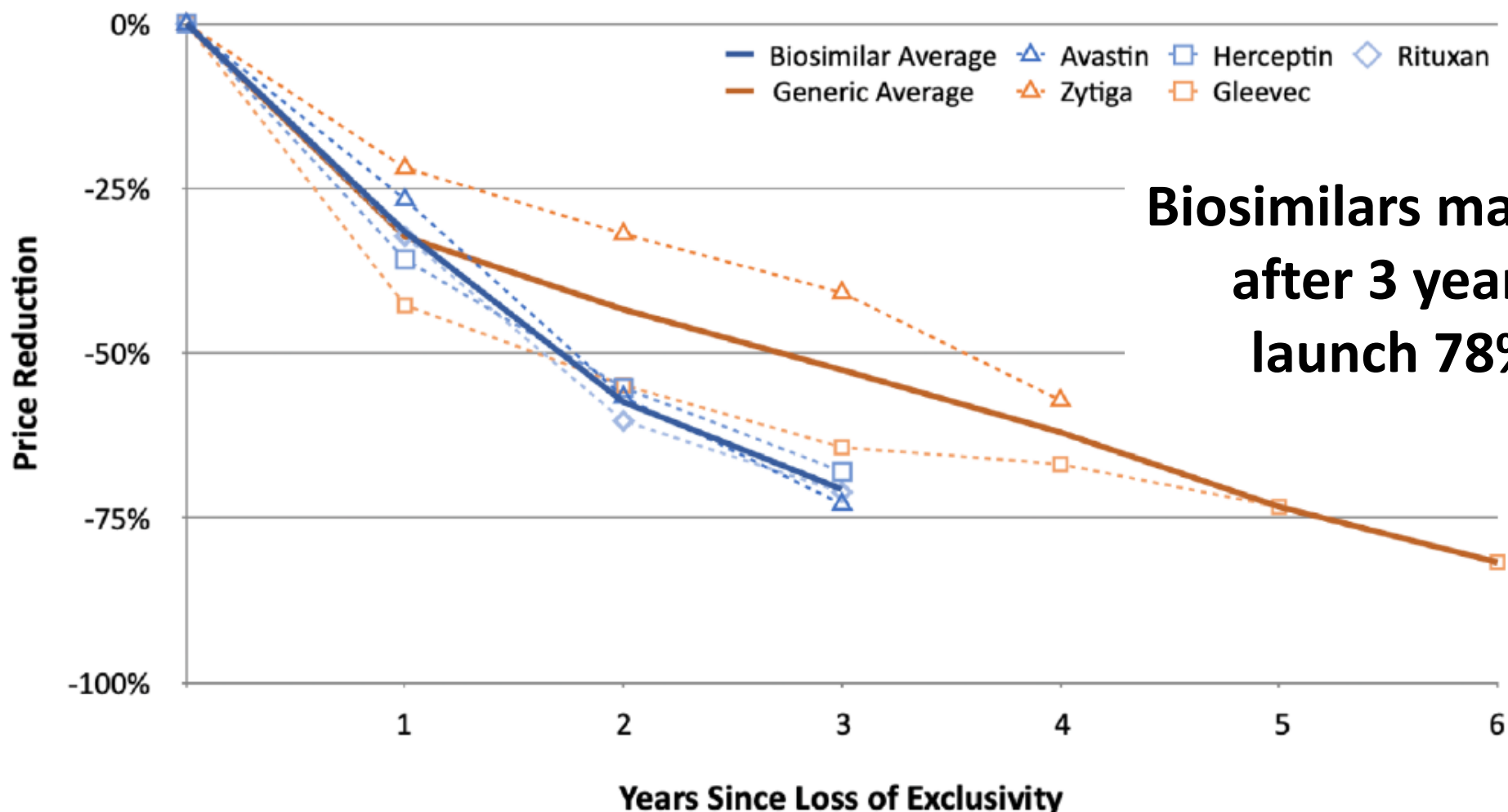
- **Jak zvrátit neudržitelný trend růstů nákladů?**
 - **Přirozené ukončení patentové ochrany**

Patenty



Cena onkologických léků

Prodej/tržby onkologických léků v USA po nástupu biosimilars/generik



**Biosimilars market share
after 3 years from
launch 78%-82%**

Precizní onkologie

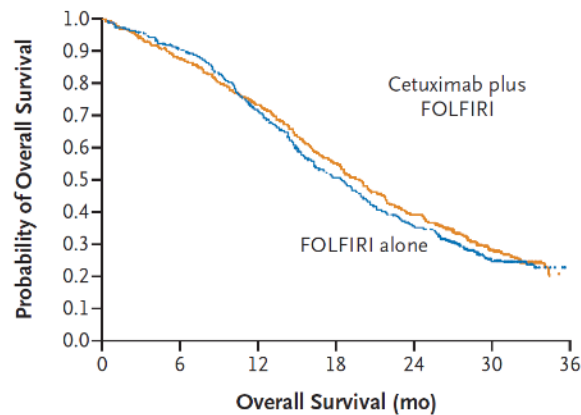
- **Jak zvrátit neudržitelný trend růstů nákladů?**
 - Přirozené ukončení patentové ochrany
 - **Lepší - preciznější - selekce pacientů ke specifické terapii**

Anti-EGFR a kolorektální karcinom

Vývoj výsledků ve studii CRYSTAL, fáze III, 1. linie chemoterapie FOLFIRI +/- cetuximab

Primární analýza

Primary Analysis Population

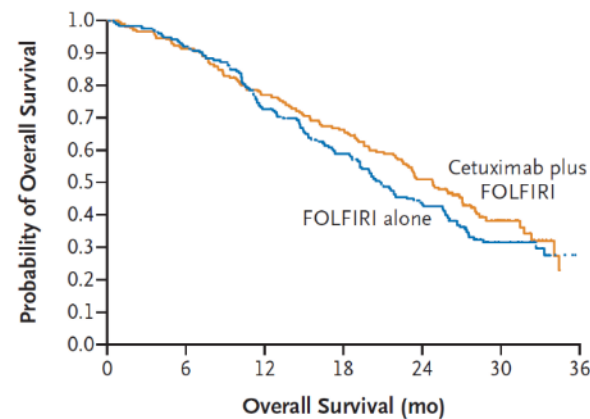


No. at Risk							
Cetuximab plus FOLFIRI	599	519	426	319	219	83	10
FOLFIRI alone	599	535	413	282	196	69	11

	N	OS	
FOLFIRI + cetuximab	599	19,9	HR 0,93 P = 0,31
FOLFIRI	599	18,6	

wt KRAS, exon 2, kodon 12 a 13

Wild-Type-KRAS Population

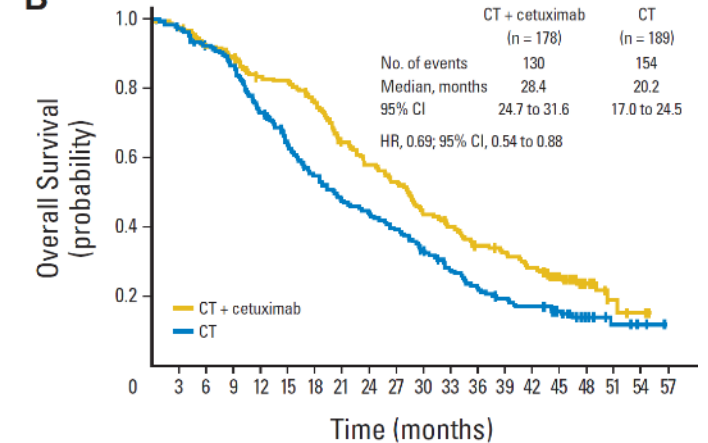


No. at Risk							
Cetuximab plus FOLFIRI	172	155	129	110	83	27	5
FOLFIRI alone	176	160	125	98	72	24	7

N	OS	
172	24,9	HR 0,84 (0.64-1.11)
176	21,0	

All-RAS wt

B

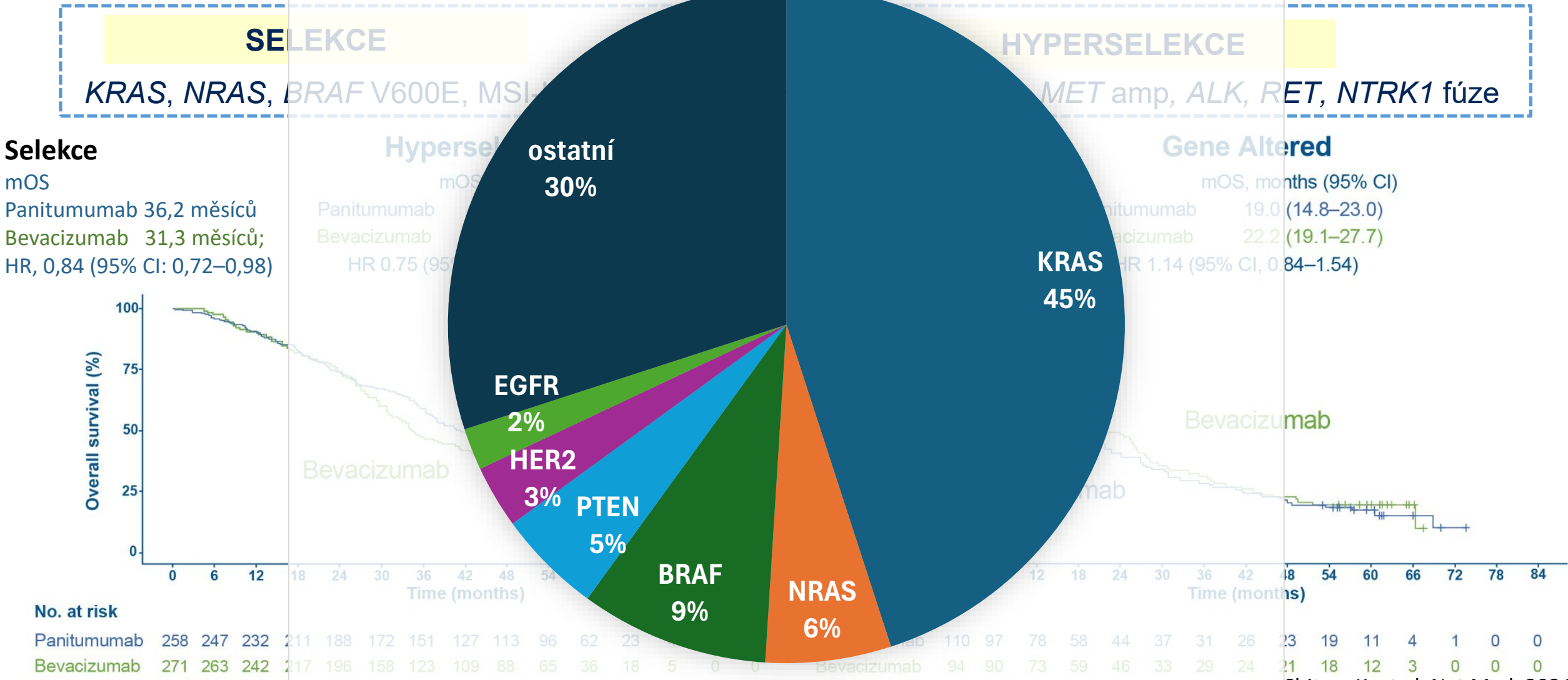


No. at risk																				
CT + cetuximab	178	174	163	155	142	140	128	108	97	89	73	66	56	52	45	29	16	5	3	0
CT	189	182	171	160	135	115	98	85	79	70	58	47	38	32	28	20	10	6	2	0

N	OS	
178	28,4	HR 0,69 (0,54-0,88) P = 0,0024
189	20,2	

PARADIGM studie

1. linie mCRC, FOLFOX + panitumumab/bevacizumab



KRAS G12C inhibitory

RESEARCH ARTICLE

Comutations and KRAS^{G12C} Inhibitor Efficacy in Advanced NSCLC

Marcelo V. Negrao¹, Haniel A. Araujo¹, Giuseppe Lamberti², Alissa J. Cooper³, Neal S. Akhave¹, Teng Zhou¹, Rebecca S. Heist³, Mark M. Awad², and Ferdinando Skoulidis¹

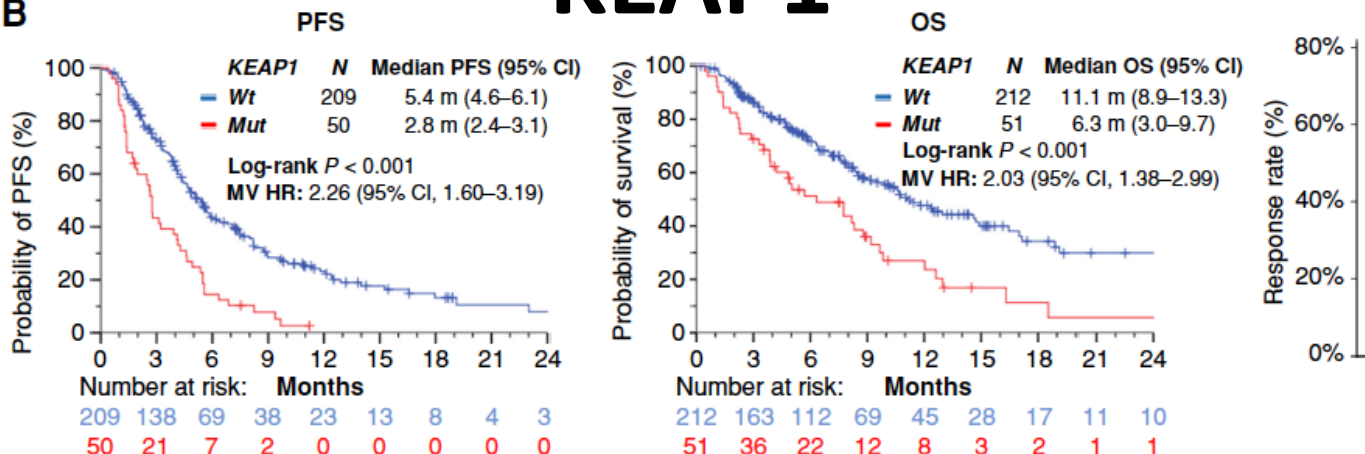
AACR American Association for Cancer Research®

JULY 2023 CANCER DISCOVERY

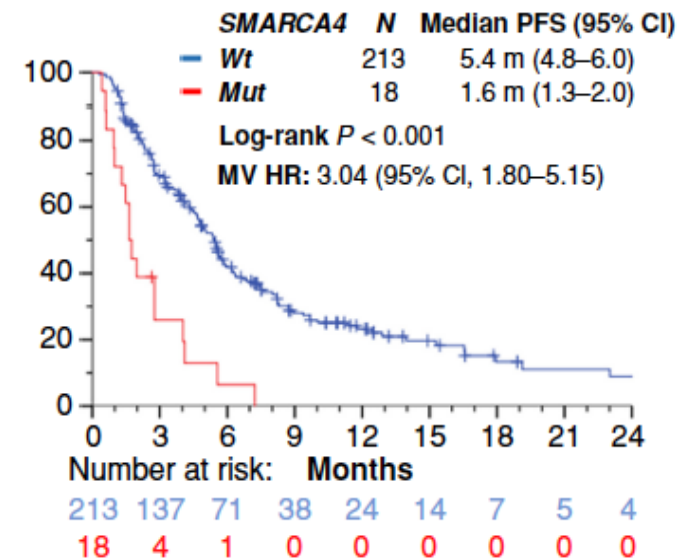
424 pacientů z center v USA a Evropy
léčba sotorasibem (83,3%) nebo adagrasibem
PFS 5,2 měsíce (4,7–5,6), OS 10,7 měsíce (8,8–12,6)
ORR 34,0%

KEAP1

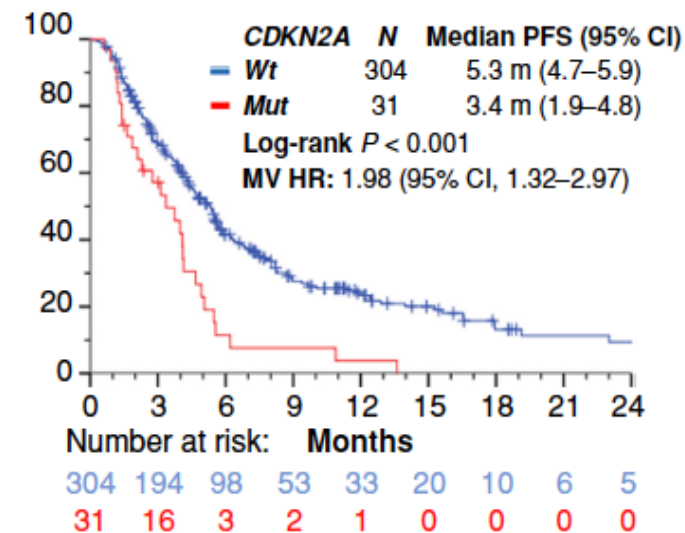
B



SMARCA4



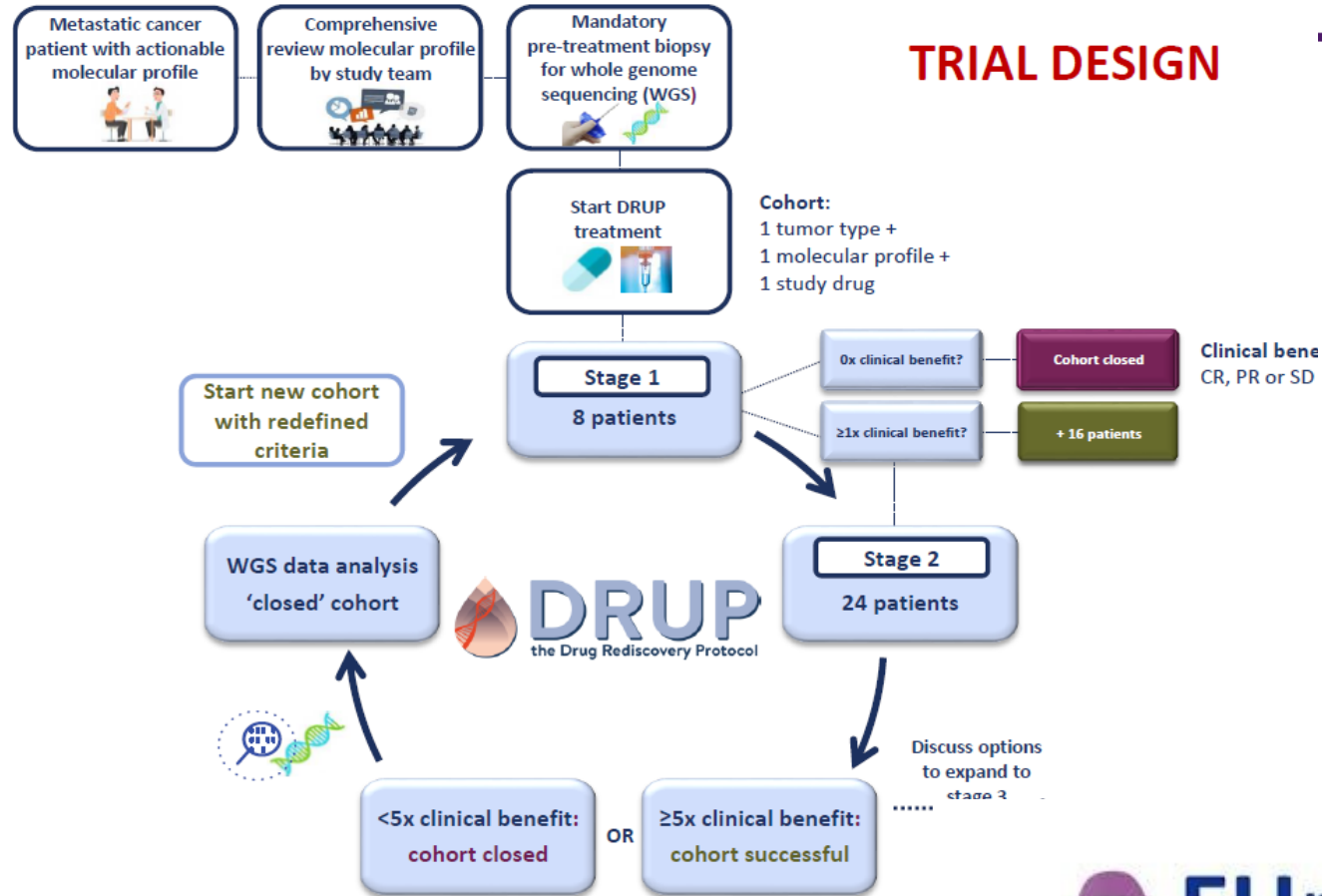
CDKN2A



Precizní onkologie

- **Jak zvrátit neudržitelný trend růstů nákladů?**
 - Přirozené ukončení patentové ochrany
 - Lepší - preciznější - selekce pacientů ke specifické terapii
 - **Chytřejší dizajn klinických studií**
 - **Basket trial** (stejná mutace, různé nádory)
 - **Umbrella trial** (různé mutace u stejného typu nádoru)
 - **Adaptivní platform trial** s master protokolem
 - **Selekce na základě biomarkeru výrazně zvyšuje pravděpodobnost úspěšnosti (15,9% vs 7,4%)**
 - **(Akademické) klinické studie s multikohortovým dizajnem off-label léků (např. DRUP-like trials)**

Akademické studie typu DRUP



Project Outreach

#MISSIONCANCER #HORIZONEU

PRIME-ROSE - Combining Expertise Across Borders to Promote Precision Cancer Medicine in Europe

PRIME-ROSE (Precision Cancer Medicine Repurposing System Using Pragmatic Clinical Trials) is a Horizon Europe Mission on Cancer project with 24 partners from altogether 18 European countries. Moreover, PRIME-ROSE is part of the Cancer Mission cluster of projects on Diagnosis and Treatment.

sciensano

toute une vie en bonne santé



**JOINT ACTION
PERSONALIZED CANCER MEDICINE**

Precizní onkologie

- **Jak zvrátit neudržitelný trend růstů nákladů?**
 - Přirozené ukončení patentové ochrany
 - Lepší - preciznější - selekce pacientů ke specifické terapii
 - **Chytřejší dizajn klinických studií**
 - Basket trial (stejná mutace, různé nádory)
 - Umbrella trial (různé mutace u stejného typu nádoru)
 - Adaptivní platform trial s master protokolem
 - Selektce na základě biomarkeru výrazně zvyšuje pravděpodobnost úspěšnosti (15,9% vs 7,4%)
 - (Akademické) klinické studie s multikohortovým dizajnem off-label léků (např. DRUP-like trials)
 - **Sdílení a slučování dat o efektivitě off-label léků napříč institucemi/státy**

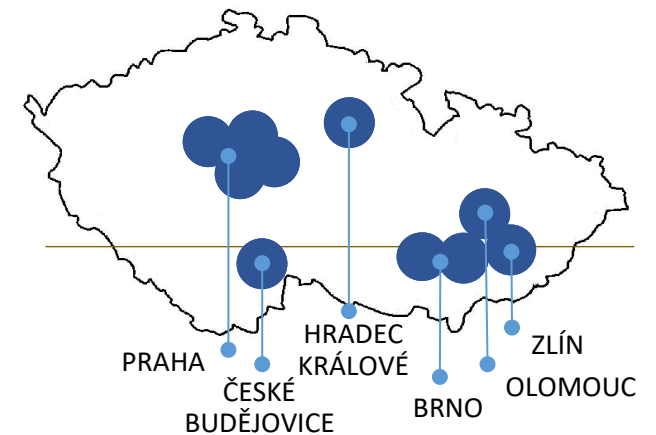
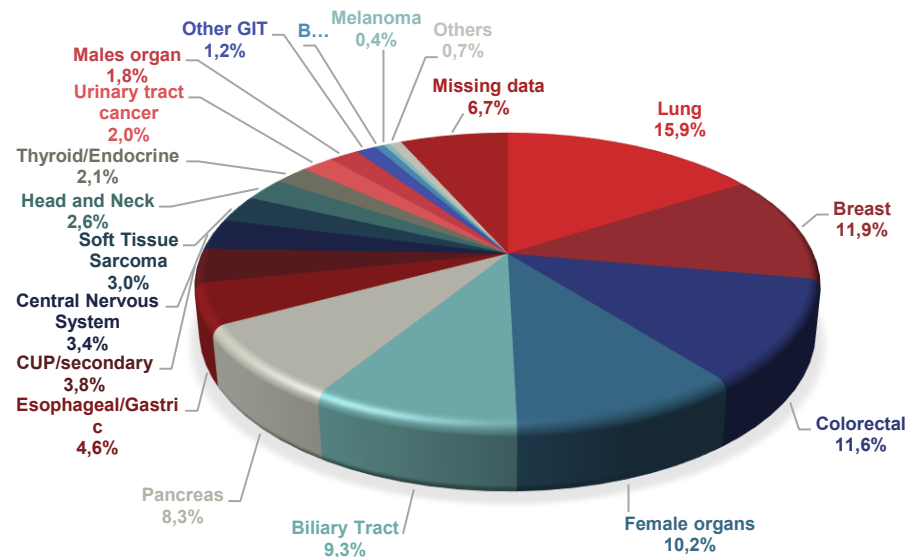
Projekt GENESIS

GENESIS - Genomic alterations platform for NExt clinical Studies

- Podporováno **CZECRIN**em - celostátní výzkumná infrastruktura podporující a realizující akademický klinický výzkum
- **Akademická databáze výsledků Molekulárních tumor boardů v celé České republice**
- Projekt zahájen v srpnu 2022
- Cílem je zapojit všechna Komplexní onkologická centra v ČR s MTB
- Spolupráce s 10 centry
- Zahrnuje data přes 1800 pacientů



Cancer type	Number	Percent
Lung	218	15.9%
Breast	162	11.9%
Colorectal	158	11.6%
Female organs	140	10.2%
Biliary Tract	127	9.3%
Pancreas	113	8.3%
Esophageal/Gastric	63	4.6%
CUP/secondary	52	3.8%
Central Nervous System	46	3.4%
Soft Tissue Sarcoma	41	3.0%
Head and Neck	35	2.6%
Thyroid/Endocrine	29	2.1%
Urinary tract cancer	27	2.0%
Males' organ	25	1.8%
Other GIT	17	1.2%
Bone	8	0.6%
Melanoma	5	0.4%
Others	10	0.7%
Missing data	91	6.7%



- BRNO: Masarykův onkologický ústav
- BRNO: Fakultní nemocnice Brno Bohunice
- PRAHA: Všeobecní fakultní nemocnice Praha
- PRAHA : Fakultní nemocnice MOTOL
- PRAHA : Thomayerova fakultní nemocnice
- PRAHA : Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
- OLOMOUC: Fakultní nemocnice Olomouc
- HRADEC KRÁLOVÉ: Fakultní nemocnice Hr. Králové
- ZLÍN: Fakultní nemocnice Tomáše Bati
- ČESKÉ BUDĚJOVICE: Nemocnice České Budějovice

Precizní onkologie

- **Jak zvrátit neudržitelný trend růstu nákladů?**

- Přirozené ukončení patentové ochrany
- Lepší - preciznější - selekce pacientů ke specifické terapii
- Chytřejší dizajn klinických studií
 - Basket trials (stejná mutace, různé nádory)
 - Umbrella trials (různé mutace u stejného typu nádoru)
 - Adaptivní platform trialy s master protokolem
 - Selekce na základě biomarkeru výrazně zvyšuje pravděpodobnost úspěšnosti (15,9% vs 7,4%)
 - (Akademické) klinické studie s multikohortovým dizajnem off-label léků (např. DRUP-like trials)
 - Sdílení a slučování dat o efektivitě off-label léků napříč institucemi/státy

- **Zrychlení a zlevnění vývoje a schvalování**

- **Využití nových biotechnologií a in silico modelů (machine learning a AI)**
- **Výraznější a provázaná spolupráce s regulačními autoritami**
- **Schválení léků na základě zjištění efektu ze studií časných fází nebo RWE**

Děkuji za pozornost

