

Zlepšování výsledků léčby vybraných krevních chorob a změny nákladů na tuto léčbu. Otázky pro ekonomy a další odborníky

Z. Adam¹, J. Vorlíček¹, Z. Kořístek¹, Z. Adamová²

¹ Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

² Zdravotní středisko pro děti a dorost, Brno, Obilní trh 9, vedoucí MUDr. Zdenka Adamová

Souhrn: Text dokumentuje změny v léčebných výsledcích i nákladech u tří hematologických nemocí, mnohočetného myelomu, difúzního velkobuněčného B lymfomu a chronické myeloidní leukemie. Počátkem 90. let 20. století byla zlatým léčebným standardem u myelomu kombinace Alkeran a prednison. V polovině 90. let minulého století léčebné výsledky u mladších nemocných výrazně zlepšila vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací. V prvním desetiletí následujícího tisíciletí se zlepšily výsledky po zavedení talidomidu do iniciační léčby u pacientů nevhodných pro transplantaci a očekává se zlepšení i ve skupině mladších nemocných díky kombinaci nových léků s autologní transplantací. Pro nemocné s difúzním velkobuněčným lymfomem bylo jednak průlomem zavedení vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací do léčebného postupu, ale hlavně zavedení nového léku – monoklonální protilátky antiCD20, rituximabu, do iniciační léčby. Pro nemocné s chronickou leukemií byla zlatým standardem počátkem 90. let 20. století léčba hydroxyureou. Ta ustoupila novému zlatému standardu – interferonu α , a ten byl počátkem nového tisíciletí nahrazen specifickým blokátorem bcr-abl tyrozinové kinázy – imatinibem. Text dokladuje v tabulkách i grafech léčebný přínos jednotlivých jmenovaných alternativ a náklady na tyto léky.

Klíčová slova: mnohočetný myelom – maligní lymfom – chronická myeloidní leukemie

Improvement in the results of treatment of selected blood diseases and changes in the costs of such treatment Issues for economists and other experts

Summary: The text maps the changes in treatment results and costs for three haematological diseases; multiple myeloma; diffuse large B-cell lymphoma and chronic myeloid leukaemia. At the beginning of the 1990's, the alkeran – prednisone combination was the golden standard in the treatment of myeloma. In the mid 1990's, the treatment results in younger patients were dramatically improved by high-dose chemotherapy with autologous transplantation. The first decade of the new millennium has brought about even better results after the introduction of thalidomide in the initial treatment in patients not indicated for transplantation. Improvement is also expected in patients of a younger age group thanks to the combination of new drugs with autologous transplantation. A breakthrough in the treatment of patients with diffuse large cell lymphoma was the introduction in the treatment regimen of high-dose chemotherapy with autologous transplantation, and primarily the introduction of a new drug – a monoclonal antibody antiCD20, rituximab, in initial treatment. The golden standard for patients with chronic leukaemia in the early 1990's was hydroxyurea treatment. This was replaced by a new golden standard – interferon α , which was, in turn, replaced by the specific blocker of bcr-abl tyrosine kinase – imatinib. The text contains tables and charts showing the therapeutic benefit of the options mentioned above and the related costs.

Key words: multiple myeloma – malignant lymphoma – chronic myeloid leukaemia

Úvod

Financování zdravotnictví je v posledních letech velmi často diskutovaným tématem. Ve formě diskusí, které na toto téma proběhly, bylo možné vystopovat všechny odstíny lidského chování, od agresivity spojené s obviňováním, přes neemotivně podaná přesná fakta až po pasivitu, spojenou s mlčením a dezinformováním či budová-

ním Potěmkinových vesnic. Forma podání obvykle souvisela jak s cíli autora, tak s jeho odvahou.

Naším cílem je iniciovat širší diskusi o faktech spojených se zdravotnictvím a vývojem léčebných postupů. Chceme předložit fakta, skutečnosti (náklady na léčebné postupy), které tu prostě jsou a které mohou být těžce akceptovatelné. Tyto skutečnosti při-

nesl vědeckotechnický vývoj, není přínosné k nim zaujímat jakákoliv emotivní stanoviska. Ještě škodlivější je popírat problém plynoucí z divergentnosti vývoje nákladů na léčebné postupy a ekonomického růstu společnosti, podobně jako je škodlivé popírat problémy plynoucí z globálního oteplování způsobeného lidskou činností.

Naopak je důležité o těchto skutečnostech neomotivně hovořit a diskutovat o tom, kterými cestami může jít vývoj zdravotní politiky a kterou cestu vybrat.

V dalším textu budeme ilustrovat vývoj nákladů na léčbu u vybraných 3 maligních krevních chorob.

Cíl práce

Cílem tohoto článku je zdokumentovat změny ve výsledcích léčby a změny v nákladech na protinádorové léky. Záměrně používáme zjednodušení, oproti změnám v léčebných výsledcích stavíme pouze náklady na protinádorové léky, nikoliv tedy veškeré náklady na léčbu a náklady na vyšetřovací postupy.

Tento segment představuje tu nejdůležitější část nákladů na léčbu. V průběhu času také podstatně narůstají náklady na ostatní součásti komplexní léčby, tedy na vyšetřování, léčbu podpůrnou, léčbu komplikací, léčbu infekcí, náklady na hospitalizaci. Zahrnutí veškerých nákladů by činilo text méně přehledným.

Fakta, ilustrující změny ve výsledcích léčby a nákladech na ni, chceme předložit ekonomům, obeznámeným se zdravotní politikou, a dalším odborníkům s žádostí o komentář, o úvahy, spekulace a návrhy řešení. V závěru jen humornou formou ilustrujeme možná řešení. Zdůrazňujeme, že analýza možných řešení není cílem naší práce, to ponecháváme ekonomům a odborníkům na zdravotnické systémy.

Možných řešení je vždy více, každé přináší pozitiva i negativa, přičemž hodnocení každé vývojové cesty, navržené ekonomy, může mít jak kladná, tak negativní hodnocení v závislosti na úhlu pohledu a ekonomické situaci toho, kdo uvedené návrhy bude hodnotit.

Standardní farmakoekonomické parametry: náklady na prodloužení života o 1 měsíc, případně 1 rok v tomto článku neuvádíme, neboť jejich výpočet není cílem našeho sdělení.

Metody výpočtu

Náklady jsou vypočteny z maximální možné úhrady pojišťovnou (cena „MAX“) dle Číselníku VZP platného od 1. 8. 2006. Ceny léků, které byly použity k výpočtu, uvádíme i v tabulkách.

Dávky léků jsou počítány pro dospělého člověka průměrné postavy, což je jedinec o povrchu těla 2,0 m². Léčebná schémata jsou uvedena v textu či v tabulkách.

Nemocniční lékárny mohou mít jiné smluvní ceny a ceny se také mění v čase.

Mnohočetný myelom

Charakteristika nemoci

Mnohočetný myelom je choroba, která typicky způsobuje destrukci kostí. To se projeví postupně se zhoršujícími bolestmi páteře.

Nemoc dále způsobuje chudokrevnost, která způsobuje únavu, nevykonnost, dušnost, zprvu jen při sportu či jiné námaze, později i v klidu.

Někdy nemoc poškozuje ledviny, což se projeví buď omezenou tvorbou moči s neschopností vyloučit odpadní látky z těla, nebo symetrickými otoky nohou, které způsobuje nízká koncentrace bílkovin. Ta je způsobena ztrátami bílkovin poškozenými ledvinami.

Později se k těmto základním příznakům připojuje zhoršená obrana proti infekcím (opakované infekce), případně odchylky ve srážení krve, krvácivé komplikace, nebo naopak trombózy a plicní embolie.

Ročně tato nemoc postihne 3 až 4 osoby/ 100 000 obyvatel ČR. Je častější ve věku nad 50 let, takže pokud by se měl uvést výskyt pouze ve skupině osob nad 50 let, byl by výskyt (incidence) této nemoci podstatně vyšší. Se zavedením složitějších a nákladnějších diagnostických postupů [1–5] je možné tuto chorobu diagnostikovat včas, dříve než dojde k nevratnému poškození organismu, pokud je ovšem pacient k tomuto vyšetření odeslán.

Léčba klasickou chemoterapií

První účinná chemoterapie byla použita v 60. letech minulého století, jed-

nalo se o kombinaci tabletového alkylačního cytostatika melfalanu (fremní název Alkeran) a prednisonu. Melfalan se podával po dobu 4–7 dnů v dávce 1 mg/kg na 1 cyklus, ve 4- až 6týdenních cyklech. Dávky prednisonu kolísaly mezi 1–2 mg/kg/den po 4 až 7 dní vždy s melfalanem.

Nástup léčebného účinku byl povolný, takže zahajovací (iniciální) léčba trvala 9 (6–12) měsíců.

V dalších letech byla vyvinuta četná další cytostatika a byla testována v rámci klinických studií s nadějí, že vícelékové postupy povedou rychlejšímu nástupu léčebné odpovědi, vyššímu počtu léčebných odpovědí a hlavně, že signifikantně prodlouží život. Výsledky několik desetiletí klinických studií byly shrnuty ve 2 metaanalýzách, dle nichž mají opravdu vícelékové kombinace rychlejší nástup léčebné odezvy, což je velmi důležité pro nemocné s agresivní formou této nemoci. Při analýze celé skupiny všech nemocných nebylo prokázáno signifikantní prodloužení délky života, tento trend byl prokázán pouze v podskupině mladších nemocných s agresivní chorobou.

Takže počátkem 90. let minulého století se za standardní léčebný postup považovala léčba 9 cykly chemoterapie melfalan a prednison nebo vícelékovou kombinací – např. 6 cykly kombinované chemoterapie, obsahující vinkristin (0,4–0,5 mg i.v. 1.–4. den), doxorubicin, synonymem adriamycin (9 mg/m² 1.–4. den) a dexametazon (40 mg p.o. 1.–4., 10.–13. a 20. až 23. den), akronymem VAD [6,7].

Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací

Od poloviny 90. let minulého století se stala standardním léčebným postupem pro iniciální léčbu po stanovení diagnózy chemoterapie VAD, zkrácená na 3–4 cykly, následovaná vysokodávkovanou chemoterapií s transplantací autologních krevetvorných buněk.

O co je tento postup výhodnější oproti klasické chemoterapii? Odpo-

Tab. 1. Srovnání léčebných výsledků vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací s léčebnými výsledky klasické chemoterapie na příkladu několika velkých randomizovaných klinických studií

Hodnocený parametr	Autotransplantační léčba	Klasická chemoterapie
Studie IMF 1997 Autotransplantační léčba versus klasická chemoterapie [9]		
Medián bezpříznakového přežití (1. remise)	28 měsíců	18 měsíců
Pravděpodobnost 6letého bezpříznakového přežití	24 %	15 %
Medián celkového přežití	57 měsíců	42 měsíců
Pravděpodobnost 6letého celkového přežití	43 %	21 %
Srovnání výsledků tandemové autotransplantace se standardní chemoterapií [11]		
Medián bezpříznakového přežití (od konce léčby)	49 měsíců	22 měsíců
Medián celkového přežití (od zahájení léčby)	62 měsíců	48 měsíců
Srovnání vysokodávkované a klasické chemoterapie [8]		
Medián celkového přežití	63 měsíců	44 měsíců

věd' na tuto našly klinické studie, v nichž byli pacienti rozděleni do srovnatelných skupin dle prognostických ukazatelů, jedna skupina byla léčena klasickou chemoterapií, druhá skupina pak vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací. Pacienti, kteří byli léčeni vysokodávkovanou chemoterapií, měli prodloužen medián přežití průměrně o 1,5 roku oproti nemocným, kteří dostávali pouze klasickou chemoterapii.

Zahájení léčby klasickou chemoterapií VAD s následující vysokodávkovanou chemoterapií (melfalan 200 mg/m²) s autologní transplantací se tedy od poloviny 90. let 20. století považuje za optimální léčebný postup [8–12]. Přínos vysokodávkované chemoterapie ilustrují tab. 1 a 2 a v českém odborném písemnictví prodloužení přežití vlivem vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací zdokumentoval prof. Študla se svým kolektivem [13].

Přechod z běžné chemoterapie na vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací umožnily leukocytární růstové faktory, které farmaceutický průmysl uvedl na trh počátkem 90. let 20. století a technologický rozvoj krevních separátorů, přístrojů pro sběr kmenových buněk krvetvorby z periferní krve a samozřejmě také technologie kryoprezervace těchto buněk.

Tab. 2. Věk, způsob léčby a mezinárodní stagingový systém (ISS) [12]. Analýza dle způsobu léčby.

Klinické stadium nemoci	Medián celkového přežití při vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací	Medián celkového přežití při konvenční chemoterapii
I.	111 měsíců	55 měsíců
II.	66 měsíců	40 měsíců
III.	45 měsíců	25 měsíců

Začlenění talidomidu do iniciační léčby u osob nevhodných k vysokodávkované chemoterapii

Po mnoha klinických studiích, ověřujících přínos talidomidu v situaci recidivující nemoci, začal být tento lék testován v rámci kombinované iniciační léčby. Její výsledky pak byly srovnávány s výsledky doposud platného zlatého standardu.

Palumbo et al publikoval výsledky italské klinické studie fáze III, která srovnávala zlatý standard, melfalan + prednison s novou kombinací, melfalan + prednison + talidomid 100 mg denně kontinuálně až do známek relapsu či do známek progresu nemoci. Výsledky této studie jsou natolik důležité, že je uvedeme v přehledné tab. 3. Do studie byly zařazováni pacienti ve věku 60–85 let [14,15].

Druhá studie, testující rozšíření melfalanu a prednisonu o talidomid, pochází z francouzsky mluvících zemí. Tato studie rozdělila nemocné do 3 skupin, první byla léčena podle zlatého

standardu melfalan + prednison, další měla melfalan + prednison + talidomid a třetí ve stejné populaci starších pacientů měla v léčebném plánu vysokodávkovanou chemoterapii s melfalanem v poloviční dávce oproti klasickému postupu, tedy jen 100 mg/m². Věk pacientů, zařazených do studie, se pohyboval v rozmezí 65–75 let. Výsledky léčby opět shrneme v tab. 4. Autoři francouzské studie došli ke stejnému závěru: „Pro pacienty nevhodné ke klasické vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací (pacienti > 65 let) je melfalan + prednison + talidomid (MPT) optimální léčbou.“ Výsledky MPT jsou lepší než výsledky MP a také lepší než výsledky středně dávkovaného melfalanu [16].

Začlenění bortezomibu do iniciační léčby u osob nevhodných k vysokodávkované chemoterapii

Po mnoha klinických studiích, které prokázaly účinnost bortezomibu při

Tab. 3. Srovnání výsledků léčby při použití melfalanu + prednisonu anebo melfalanu + prednisonu + talidomidu (18).

	Melfalan + prednison 6 cyklů v 4týdenních intervalech (n = 126)	Melfalan + prednison 6 cyklů + talidomid 100 mg denně kontinuálně do progresu (n = 126)
Léčebná odpověď (CR + PR)	47,6	76
CR + nCR	7,2	27,9
2leté bezpříznakové	27 %	54 %
3leté celkové přežití	64	80 %
Nežádoucí účinky léčby III. a IV. stupně	25	48
Trombózy bez profylaxe enoxaparinem	Neudáno	20 %
Trombózy při profylaxi enoxaparinem	Neudáno	3 %
Medián času do dosažení maximální léčebné odpovědi	Neudáno	4 měsíce

CR – kompletní remise nCR – nearCR neboli pokles koncentrace monoklonálního imunoglobulinu pod možnosti kvantitativní detekce denzitometrií, ale s přetrváváním pozitivní imunofixace; ta při CR musí být negativní, PR – parciální remise.

Tab. 4. Výsledky francouzské studie, testující léčebné postupy u pacientů nevhodných ke klasické vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací (16).

Hodnocený parametr	Melfalan a prednison (MP) 12 cyklů v 6 týdenních (n = 191)	Melfalan, prednison 12 cyklů v 6 týdenních intervalech + thalidomid v maximálně tolerované dávce, ale nepřesahující 400 mg (MPT) (n = 124)	Melfalan 100 mg, 2× VAD, sběr PBSC po aplikaci CFA 3 g/m² a 2krát po sobě melfalan 100 mg/m² (n = 121)
CR	2 %	16 %	17 %
CR + very good PR	8 %	50 %	43 %
Alespoň PRCR + PR	40 %	81 %	73 %
Medián bezpříznakového přežití	17,2	29,5	19,0
Medián celkového přežití	30,3	Nedosažen při mediánu sledování 56 měsíců	38,6

CR – kompletní remise, PR – parciální remise, nejméně 50% zmenšení hlavního parametru nemoci, koncentrace monoklonálního imunoglobulinu, PBSC – peripheral blood stem cells čili kmenové krvetvorné buňky získané z periferní krvi, VAD – chemoterapie vinkristin, adriamycin a dexametazon, CFA – cyklofosfamid.

recidivě nemoci, byla v roce 2006 byla in extenso zveřejněna první klinická studie I./II. fáze, v níž byl použit bortezomib + melfalan + prednison v rámci iniciální léčby.

Do studie bylo začleněno 60 nemocných starší 65 let, horní limit není udán. Výsledky byly srovnány s výsledky podobné skupiny nemocných, léčených v předchozích letech melfalanem a prednisonem neboli s historickou kontrolní skupinou [17]. Tato studie zmapovala toxicitu léčebného režimu a bude jistě východiskem dalších studií fáze III, které budou hledat optimální začlenění bortezomibu do indukční léčby. Výsledky kombinace bortezomibu s melfalanem a predni-

sonem byly výrazně lepší než výsledky dosažené v kontrolní skupině. Výsledky klinických studií fáze I a II však nelze brát jako průkaz superiority určitého léčebného postupu, to je až cílem klinických studií fáze III, které jsou v běhu. V roce 2006 nebyly zveřejněny in extenso žádné výsledky klinické studie fáze III, testující bortezomid v kombinované léčbě první linie.

Testování nových režimů pro nemocné schopné podstoupit vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací

V roce 2007 jsou v běhu klinické studie, hledající optimální skloubení nových léků: bortezomibu, talidomidu, lenalidomidu, s vysokodávko-

vanou chemoterapií s autologní transplantací [18]. Zatím žádný z těchto testovaných postupů není tak dalece zhodnocen, aby mohl být nazván novým standardem pro mladší nemocné. Je však pravděpodobné, že vhodně kombinovaná léčba obsahující jak vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací, tak i nové cílené léky (bortezomib, lenalidomid či talidomid), bude mít lepší výsledky než v současnosti standardně používané postupy vysokodávkované chemoterapie.

Shrnutí vývoje léčby mnohočetného myelomu

- V letech 1990–1995 optimální iniciální léčbu představovalo v průměru

9 cyklů melfalanu a prednisonu nebo 6 cyklů chemoterapie VAD či jiné polychemoterapie.

- Po roce 1995 se optimálním režimem pro pacienty mladší 65 let, bez dalších závažných chorob, stala vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací. Pro nemocné, nevhodné pro tuto léčbu, se způsoby iniciální léčby neměnily, zůstávala léčba melfalanem a prednison nebo polychemoterapií VAD a dalšími kombinacemi.
- V roce 2006 zůstala klasická vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací stále zlatým standardem, zatímco probíhají klinické studie, testující různé kombinace vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací v součinnosti s novými léky (lenalidomid, bortezomib, talidomid).
- Ke změně došlo u pacientů, kteří nejsou vhodní pro vysokodávkovanou chemoterapii, byla prokázána superiorita začlenění talidomidu do klasické chemoterapie.
- Po roce 2006 se očekává, že klinické studie prokáží přínos kombinací nových léků (bortezomibu, lenalidomidu, talidomidu) s klasickou chemoterapií či vysokodávkovanou chemoterapií. Očekává se, že budou definovány nové optimální postupy (zlaté standardy).

Vývoj nákladů na léčbu mnohočetného myelomu

Výpočet cen těchto léčebných postupů se odvíjí od číselníku VZP, platného od 1. 8. 2006, které uvádí tab. 5.

Cenu, resp. náklady spojené s odběrem periferních kmenových buněk (PBSC) a autologní transplantací, nelze v podmínkách českého zdravotnictví vyčíslit přesně. Ceny léčiv se na přič jednotlivými pracovišti sice nemění, ale cena lůžkodne výrazně kolísá.

Náklady na odběr kmenových buněk krvetvorby z periferní krve (peripheral blood stem cells – PBSC) se výrazně odvíjí od použité mobilizační chemoterapie a dávkování leukocytárního

Tab. 5. Ceny za 1 balení léků, používaných pro léčbu mnohočetného myelomu dle číselníku VZP platného od 1. 8. 2006.

Lék	Cena „MAX“	Cena „ORC“
melfalan (Alkeran tablety 25 × 2 mg)	209,97 Kč	209,97 Kč
melfalan (Alkeran inj. 50 mg)	616,00 Kč	616,00 Kč
doxorubicin (Adriamycin 50 mg)	1 306,37 Kč	1 306,37 Kč
vinkristin 2 mg	308,56	308,57 Kč
dexametazon (Fortecortin 20 × 4 mg)	477,86	477,86
cyklofosfamid (Endoxan 1 g)	336,79	336,79
bortezomib (Velcade 1 amp. à 3,5 mg)	3 5621,00	45 844,74
neupogen 5 × 1,6 ml (480 µg)	16 464,12	20 957,67
talidomid (Myrin) 30 × 100 mg	Nákupní cena lékárny 3 713,91 Kč (mimořádný dovoz)	
talidomid (Myrin) 30 × 50 mg	Nákupní cena lékárny 2 626 67 Kč (mimořádný dovoz)	

Cena „MAX“ je informace o maximální úhradě pojišťovnou za uvedený léky, cena „ORC“ je orientační maximální cena. Přesná definice ceny „MAX“ a ceny „ORC“ jsou uvedeny v citovaném číselníku VZP.

Tab. 6. Průměrné náklady na sběr krvetvorných buněk pro autologní transplantaci u pacientů s mnohočetným myelomem.

Lék, léčebný postup	Náklady
Cyklofosfamid	1 952,80 Kč
Neupogen (G-CSF)	45 227,00 Kč
Kanylace	1 300,00 Kč
Flowcytometrické stanovení počtu kmenových buněk	2 880,00 Kč
Sběr periferních krvetvorných buněk na průtokovém separátoru	13 477,00 Kč
Zpracování a zamrazení krvetvorných buněk	17 472,00 Kč
Kultivační vyšetření počtu krvetvorných buněk in vitro (CFU kolonie)	5 981,00 Kč
Celkem	93 233,00 Kč

Tab. 7. Průměrné náklady na vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací.

Kanylace	1 300,00 Kč
Melfalan	5 220,00 Kč
Neupogen (G-CSF)	20 957,50 Kč
Erytrocytární masy	495,50 Kč
Trombokonzentráty	9 545,60 Kč
Parenterální výživa	4 928,00 Kč
Antibiotika	7 966,00 Kč
Celkem za výše uvedené položky	50 413,00 Kč
Platby za lůžkodny	51 604,00 Kč
Celkem včetně lůžkodnů	102 017,00 Kč
Celkem náklady na sběr periferních kmenových buněk a vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací	195 249,00 Kč

růstového faktoru – G-CSF – v rámci mobilizace. Intenzivnější mobilizační chemoterapie (tedy u mnohočetného

myelomu dávka cyklofosfamidu pro mobilizaci více než 4–5 g/m²) znamená poměrně malý přínos pro

Tab. 8. Změny v nákladech na iniciační léčbu pacienta s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem a na léčbu relapsu bortezomibem v monoterapii. Cena sběru kmenových buněk a následné vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací je zde odhadnuta na 200 000 Kč.

1980 Iniciační léčba i léčba relapsu	1990 Iniciační léčba i léčba relapsu	1995 Iniciační léčba pacientů vhodných k autologní transplantaci	2006 Potenciální nová stan- dardní iniciační léčba pacientů starších 65 let	2006 Léčba relapsu
9 cyklů melfalan a prednison	6 cyklů kombinované chemoterapie VAD (vinkristin, adriamycin a dexametazon)	4 cykly VAD a vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací	9 cyklů MPT se 100 mg talidomidu po dobu 9 měsíců	5 cyklů bortezomibu v monoterapii
3 762 Kč	30 342 Kč	20 227 + 200 000 = = 220 277 Kč	3 762 + 33 425 = = 37 187 Kč	529 226 Kč
Nárůst oproti roku 1990		7 × oproti 6 VAD		
<i>MPT – melfalan + prednison + talidomid</i>				

Tab. 9. Náklady na léčbu mnohočetného myelomu preparátem bortezomib dle dávkování, které bylo použito v klinických studiích a které lze použít pro léčbu relapsu.

Bortezomib (Velcade) 1,3 mg/m ² podává se 1., 4., 8. a 11. den a 10 dní pauza	Náklady na 1 cyklus (Kč)	Náklady na 5 cyklů (Kč)
	105 845,24 Kč	529 226,20 Kč

pacienta, ale výrazně vyšší riziko nežádoucích účinků, které mimo jiné léčbu prodražují.

Rovněž náklady na provedení vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací PBSC se zase do velké míry odvíjejí od zkušeností transplantčního týmu, optimální přípravy pacienta a vhodně volené podpůrné terapie.

Pokud jsme zprůměrovali náklady spojené se sběrem PBSC a autologní transplantací u několika desítek pacientů s mnohočetným myelomem ve FN Brno, pak lze tento postup vyčíslit přibližně částkou 200 000 Kč. Protože mobilizace a odběr PBSC může z velké části proběhnout ambulantně, nezapočítali jsme zde do nákladů lůžkodny. Vysokodávkovaná chemoterapie a autologní transplantace probíhá v našich podmínkách vždy za hospitalizace, a proto jsou zde započítány i lůžkodny. Do uvedených nákladů jsou zahrnuty hlavní položky, běžné léky

a vyšetření jsou zahrnuty do platby za lůžkodny.

Náklady na mobilizaci a odběr PBSC a autologní transplantaci shrnují tab. 6 a 7.

V tab. 8 uvádíme vypočítanou cenu za léčebné postupy, používané v letech 1990–2006, ať již v rámci iniciační léčby nebo léčby relapsu.

Chemoterapie melfalan a prednison, stejně jako chemoterapie VAD, zakončená vysokodávkovanou chemoterapií, se v ČR běžně používá v rámci iniciační léčby. Podání bortezomibu nebo talidomidu v rámci iniciační léčby nebylo v roce 2006 hrazeno v rámci iniciační léčby. Vyhláška Ministerstva zdravotnictví u z 1. 8. 2006 tuto léčbu připouští pouze v případě relapsu nemoci.

Výpočty tedy ukazují, kolik by stála léčba kombinací talidomid + melfalan + prednison.

Preparát bortezomib (Velcade) není v iniciační léčbě standardně používán

mimo klinické studie a zatím není ani definován optimální režim s bortezomibem pro iniciační léčbu. Nicméně, protože chceme ukázat, jak se vyvíjí náklady, tak do tabulky zahrneme náklady na léčbu relapsu bortezomibem monoterapií v dávkách, které jsou tč. používány pro léčbu relapsu nemoci. V průměru se v ČR aplikuje 5 cyklů, a proto uvádíme náklady s tímto spojené v tab. 9.

Difúzní velkobuněčný B-lymfom **Charakteristika nemoci**

Tato choroba se odvíjí od nádorové změny lymfocytů. Onemocnění začíná v 70 % zvětšováním mízních (lymfatických) uzlin, ve 30 % začíná v mimouzlinové tkáni. Prakticky může postihnout kterýkoliv orgán. Pokud je to na povrchu těla, přichází člověk, postížený touto chorobou, k lékaři s tím, že si nahmatá zvětšenou uzlinu či infiltrát. Když ke zvětšování uzlin dochází v dutině hrudní, pramení příznaky z útlaku orgánů: postupně se zhoršují kašel, pocity tlaku na hrudníku, zvětšování obvodu krku, problémy se zapínáním límečku košile. Pokud nádorově změněné uzliny expandují v dutině břišní, způsobuje to pocity zhoršeného trávení, zvětšování objemu břicha. Někdy nemocného přivedou k lékaři zvýšené teploty či horečky (trvající déle než 3 týdny) bez průkazu

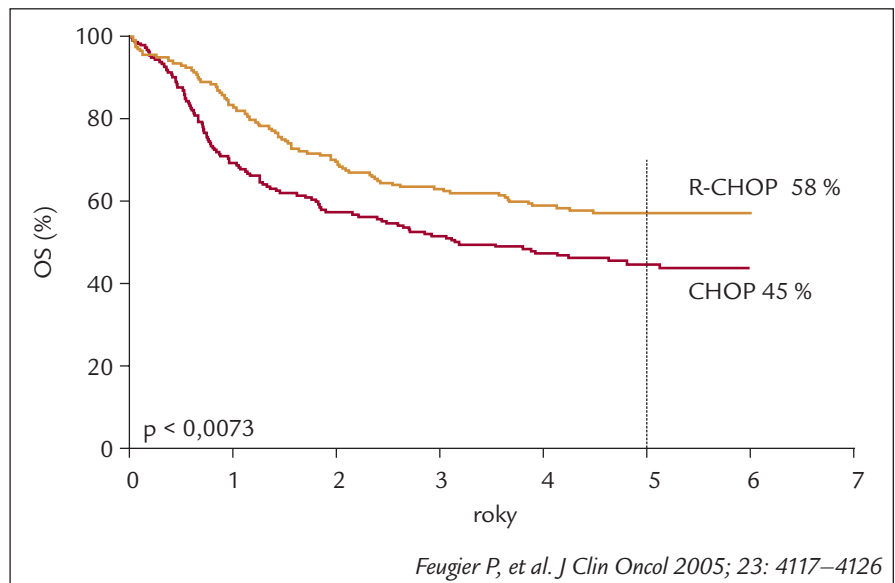
infekčního původu, nebo noční pocení, případně úbytek hmotnosti. Maligní tkáň poměrně rychle roste a bez léčby je schopna zahubit nositele řádově v měsících.

Vzhledem k rychlému růstu a rychlé syntéze nukleových kyselin je možno tuto chorobu alespoň u části postižených vyléčit. Podívejme se, jak se měnily léčebné postupy.

Vývoj účinnosti léčebných postupů u difuzního velkobuněčného B-lymfomu

Do roku 2000 představovala kombinace cytostatik s akronymem CHOP (doxorubicin 50 mg/m² 1. den, vin-kristin 1,4 mg, max. 2,0 mg i.v. 1. den, cyklofosfamid 750 mg/m² i.v. 1. den a prednison 1–2 mg/m² 1.–5. den) optimální léčebný postup. Byly testovány i četné jiné chemoterapeutické kombinace, ale žádná z nich se neukázala lepší.

Příchod humanizované monoklonální protilátky proti antigenu CD20 do klinické praxe znamenal průlom. Antigen CD20 je přítomen pouze na B-lymfocytech, od nichž jsou maligní buňky odvozeny, a tento znak si po-

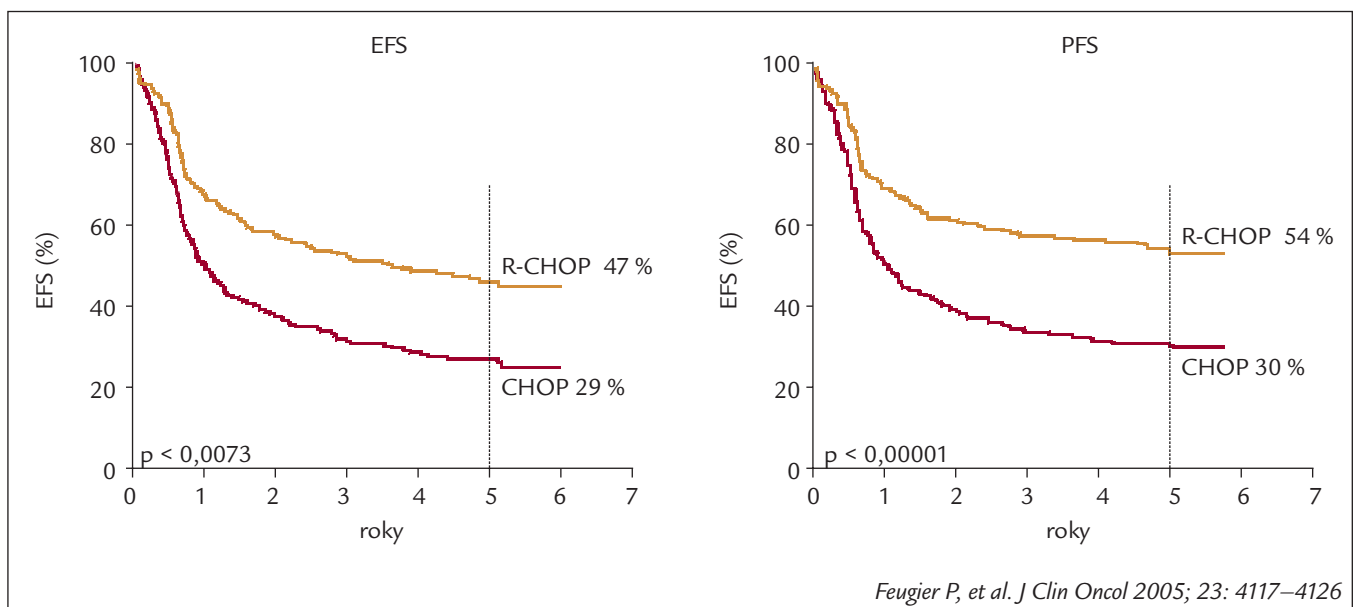


Graf 1. R-CHOP zlepšil celkové přežití (OS) v rámci léčby první linie difuzního velkobuněčného B-lymfomu (DLBCL) (GELA-LNH 98.5) u pacientů starších 65 let. Při vyhodnocení celkového přežití jsou hodnoceni všichni nemocní zařazení do klinické studie.

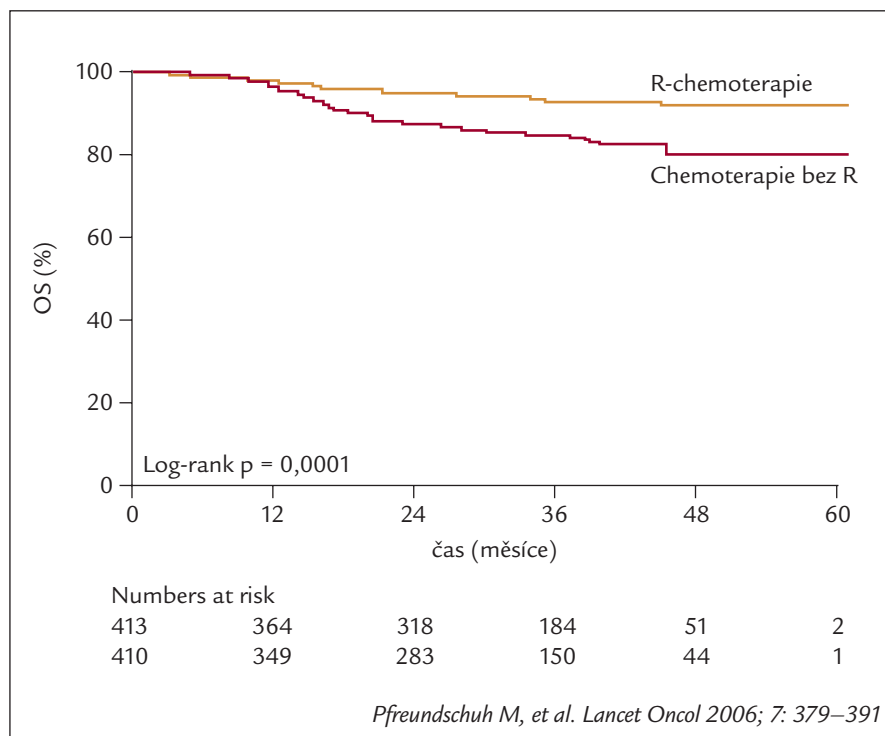
nechávají. Rituximab (firemním názvem Mabthera) je lék, který se váže pouze na tento antigen a způsobuje destrukci buněk, na něž se naváže. Konečně magická střela (kulka), která si sama hledá cíl.

Jako první byly zveřejněny výsledky velké prospektivně randomizované stu-

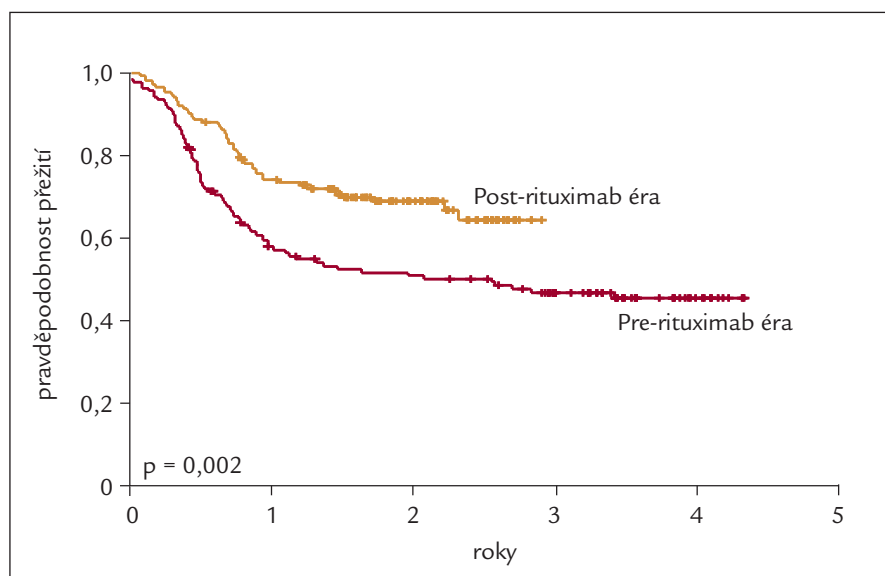
die, provedené ve francouzsky mluvících zemích. Musíme zdůraznit, že do studie byly zařazováni pacienti starší 60 let a mladší 80 let. Při hodnocení po 5 letech bylo beze známek progresu nemoci 54 % nemocných, léčených chemoterapií v kombinaci s rituximabem (R-CHOP). Ve skupině nemocných,



Graf 2. R-CHOP zlepšil 5leté EFS and PFS v rámci léčby první linie DLBCL (GELA-LNH 98.5). Jde o tu samou studii jako v grafu 1, parametr EFS (event free survival) charakterizuje přežití bez jakékoliv závažné komplikace (úmrtní na nemoc, nebo jinou příčinu, či relaps nemoci). Rozdělení dle parametru PFS (progression free survival) vylučuje osoby zemřelé z jiného důvodu než je progresse lymfomu či komplikace léčby. Rozdíly ve výsledcích léčby z hlediska PFS jsou u této skupiny nemocných nejvýraznější.



Graf 3. Přidání rituximabu k chemoterapii signifikantně prodloužilo celkové přežití (overall survival – OS; MINT studie). Do této studie byly zařazovány prognostiky příznivé formy difuzního velkobuněčného lymfomu.



Graf 4. Výsledky analýzy registru pacientů s difuzním velkobuněčným lymfomem v Britské Kolumbii. Délka celkového přežití před zavedením rituximabu do léčby a po jeho zavedení do léčby tohoto lymfomu (n = 292).

léčených pouhou chemoterapií, bylo beze známek progrese pouze 30 % z nich. To se samozřejmě promítlo i do prodloužení celkového přežití při použití rituximabu, jak ilustrují graf 1 a 2 [19]. V těchto grafech je názorně zřejmý rozdíl výsledků dle použitých

statistických metod hodnocení. Prodloužen je interval celkového přežití (overall survival – OS), dále také interval event free survival – EFS, čili délka přežití bez jakékoliv nepříznivé změny zdraví (relaps nemoci, ale i úmrtí na zcela jinou nemoc, napří-

klad infarkt apod.) a progression free survival – PFS čili hodnocení délky přežití, kdy z hodnoceného souboru jsou vyloučeny osoby s úmrtím z jiné příčiny než je progrese nemoci nebo komplikace léčby. Parametr PFS byl snad nejvýrazněji prodloužen vlivem rituximabu.

Prodloužení doby bez příznaků i prodloužení celkového přežití bylo potvrzeno také v podskupině mladších pacientů (studie MINT) [20–22], jak ukazuje graf 3.

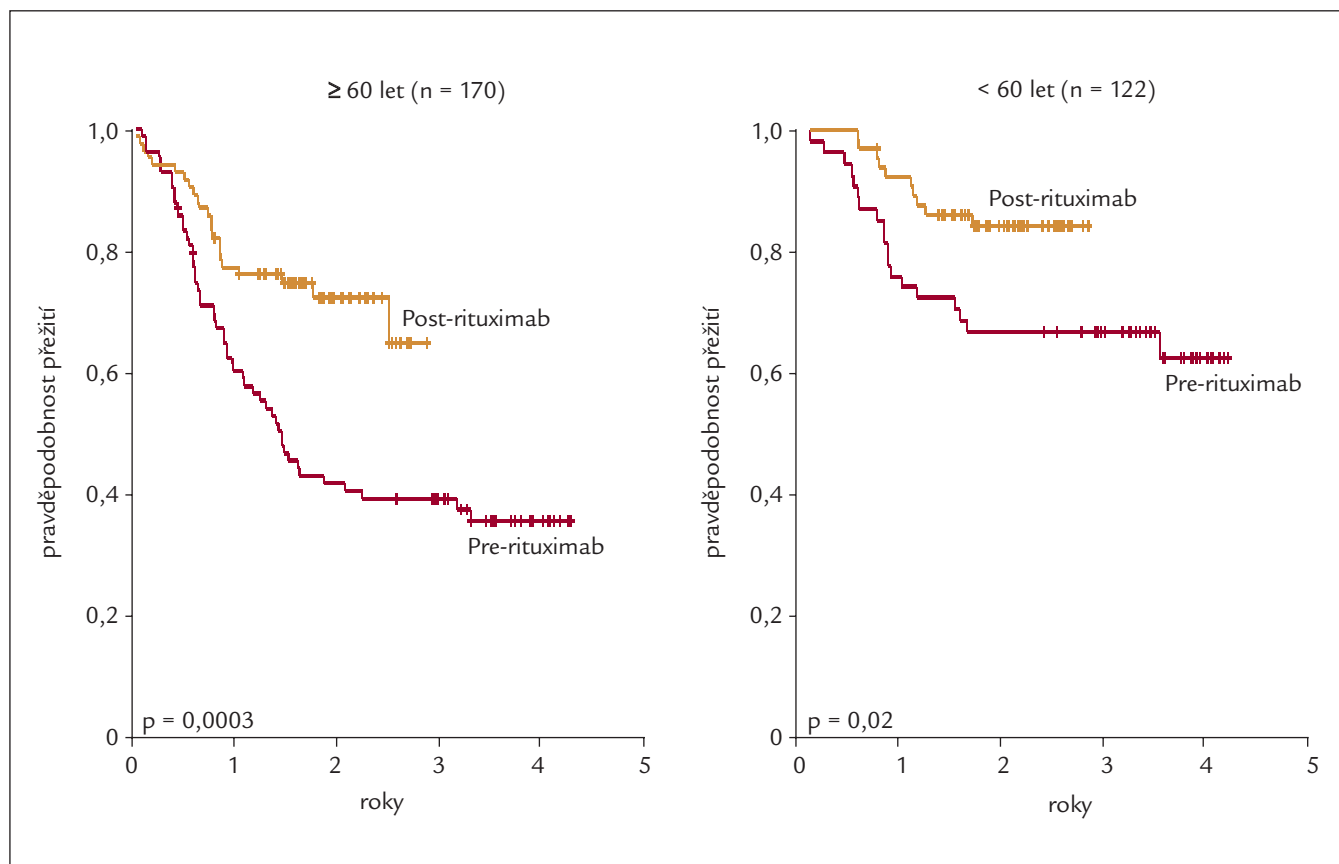
Velmi ilustrativně prokázala přínos rituximabu analýza údajů o trvání remise a přežití pacientů s touto maligní nemocí, léčených jak v rámci velkých center, tak i menších praxí. Výsledky léčby byly hlášeny do centrálního registru a v něm pak byly podrobeny analýze. Tato analýza je průkazem superiority tohoto léčebného postupu pro všechny nemocné a nejen pro ty, které splňují vstupní podmínky pro zařazení do klinických studií, jak ilustrují grafy 4 a 5. Analýza proběhla ve státě Britská Kolumbie v Kanadě [23].

V roce 2006 lze tedy považovat kombinaci rituximabu s cytostatickou léčbou za standardní postup pro nově diagnostikované nemocné. Pokud není dosažena kompletní remise, je možné zakončit léčbu vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací [24].

Vývoj nákladů na léčbu difuzního velkobuněčného B-lymfomu

A jak se vyvíjely náklady na léčbu? To doložíme tab. 10, v níž jsou ceny použitých léků, a tab. 11, v níž jsou spočítány náklady na medikamenty.

A jaké nové postupy k dalšímu zlepšování jsou testovány? Jedním z nich je navýšení rituximabu v prvním cyklu na 4 aplikace, R-denzní CHOP, což znamená zvýšení nákladů o dalších 175 066,80 Kč ke standardním 8 cyklům R-CHOP, čímž se dostaneme na cenu 670 021,6 Kč za protinádorové léky, použité v rámci indukční léčby.



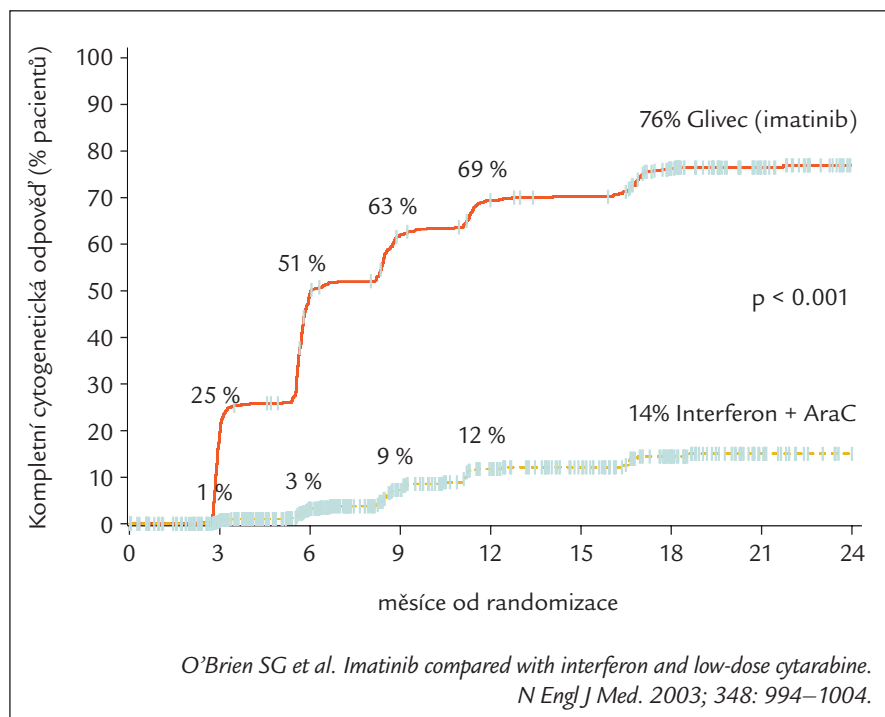
Graf 5. Celkové (OS) přežití dle populačního registru Britské Kolumbie (n = 292) a vliv věku na výsledek léčby (věk ≥ 60 nebo < 60 let) Sehn J Clin Oncol 2005; 23: 5027–5033.

Tab. 10. Cena 1 balení léků používaných pro léčbu difuzního velkobuněčného lymfomu dle číselníku VZP platného od 1. 8. 2006.

Lék	Cena „MAX“ (Kč)	Cena „ORC“ (Kč)
Chlorambucil (Leukeran 25 × 2 mg tbl.)	226,77	226,77
Cyklofosfamid (Endoxan 1 × 1 000 mg amp.)	336,79	336,79
Vinkristin TEVA 1 × 2 mg	308,56	308,57
Doxorubicin EBEWE 1 × 50 mg	1 306,37	1 306,37
Prednison 20 × 20 mg	96,73	96,73
Rituximab (Mabthera 2 × 100 mg amp.)	17 099,60	18 924,15
Rituximab (Mabthera 1 × 500 mg amp.)	41 256,00	46 430,69

Tab. 11. Vývoj nákladů na léčbu difuzního velkobuněčného B-lymfomu.

1990	2000	2006	2006
8 cyklů CHOP cyklofosfamid, adriamycin, vinkristin prednison (opakuje se ve 21denních intervalech)	8 cyklů CHOP zakončených vysoko-dávkovanou chemoterapií s autologní transplantací krvetvorné tkáně	8 cyklů R-CHOP (CHOP + rituximab 375 mg/m ² zaokrouhlíme na 700 mg celkové dávky na cyklus	8 cyklů R-CHOP + vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací při nedostatečném efektu R-CHOP
8 × 3 547 = 28 376 Kč	28 376 + 200 000 = 228 376 Kč	8 × 3547 + 8 × 58 355,60 = 495 221 Kč	495 221 + 200 000 = 695 221 Kč
Nárůst oproti roku 1990:	8krát	18krát	25krát



Graf 6. Imatinib vs interferon + cytosinarabinosid: imatinib dosahuje podstatně vyššího počtu léčebných odpovědí, než je tomu u interferonu α v kombinaci s cytosinarabinosidem.

Chronická myeloidní leukemie

Charakteristika nemoci

Chronická myeloidní leukemie je choroba postihující osoby starší 20 let. Prvním příznakem je nejčastěji tlak v levém podžebří, způsobený velkou slezinou. Prvním příznakem může být také noční pocení nebo zvýšená teplota až horečka bez přítomnosti infekce nebo úbytek hmotnosti a případně patologická únava, charakteristická slovy: „Jsem unaven, a nevím proč.“ Při vysokém počtu bílých krvinek vzniká trvalá erekce (priapismus), která je velmi bolestivá.

Nemoc má 3 fáze:

- Chronická fáze:** Nemoc může být zcela bez příznaků a náhodné vyšetření krevního obrazu ji odhalí, nebo jsou přítomny jen nezávažné, výše uvedené příznaky. Nemoc však postupně získává na agresivitu a přechází do dalšího stadia.
- Fáze akcelerační:** Pod vlivem změn v genetické informaci maligních buněk nemoc získává na agresivitu a postupně přechází do stadia blastického zvratu.

tického zvratu. Příznaky nemoci se zintenzivňují.

- Fáze blastického zvratu:** Nemoc se chová jako akutní leukemie a projevuje se těžkými infekcemi nereagujícími na antibiotickou léčbu, spontánním krvácením či krvácením po minimálním poranění, slabostí, dušností, spavostí a únavností.

Vývoj účinnosti léčebných postupů u chronické myeloidní leukemie

Tato nemoc se v roce 1990 léčila cytostatikem hydroxyureou (firemní název Litalir), dříve busulfanem (Myelocytan). V polovině 90. let 20. století se zjistilo, že o něco lepší výsledky než hydroxyurea dosahuje interferon α .

Interferon α se stal u této nemoci, respektive u celé skupiny myeloproliferativních chorob, lékem první volby, pokud pacient nebyl směřován k alogenní transplantaci. Interferon α na rozdíl od předchozích léčebných postupů u části pacientů navodil cytogenetickou remisi, jejíž dosažení bylo předpokladem signifikantního prodloužení délky přežití.

V roce 2001 se do klinické praxe dostal zcela nový lék, který nepůsobí na genetickou informaci jako léky ze skupiny cytostatik, který ale zasahuje do signálního systému maligní buňky tím, že inhibuje bcr-abl tyrozinovou kinázu. Ta má pro vývoj této nemoci klíčovou úlohu. Bcr-abl tyrozinová kináza je přítomna pouze v leukemických buňkách, její kompletní zablokování vede k ústupu (remisi) chronické myeloidní leukemie. Tento lék progresi nemoci brzdí, nevede k jejímu odstranění, proto je nutno jej užívat stále. V průběhu nemoci se může na něj vyvinout rezistence. V některých případech může být již zpočátku nemoci přítomna mutace bcr-abl tyrozinové kinázy, kterou imatinib ve standardní dávce není schopen zablokovat.

Vzhledem k tomu, že lék je používán teprve od roku 2001, nejsou pro tak krátkou dobu sledování v roce 2006 retrospektivní data popisující, do jaké míry tato nová léčba prodloužila medián přežití.

K dispozici je pouze kvalifikovaná extrapolace publikovaných dat, která vychází z již zjištěné skutečnosti, že imatinib dosahuje podstatně vyššího počtu cytogenetických remisí, než tomu bylo u interferonu α . Rozdíl v počtu kompletních cytogenetických remisí byl základem pro kvalifikované odhady míry prodloužení mediánu přežití vlivem imatinibu. Znárodně to grafy 6 a 7.

Medián přežití nemocných léčených imatinibem od časných fází nemoci je odhadován na 15,3 roky. Medián přežití stejné skupiny chorých léčených interferonem α s nízkými dávkami cytosinarabinosidu dosáhne maximálně 9,07 roku [25–27].

Ne všechny mutace bcr-abl tyrozinových kináz si však dlouhodobě uchovávají senzitivitu na imatinib. V některých případech může být bcr-abl tyrozinová kináza již zpočátku rezistentní či rezistenci může získat. Pro tyto případy jsou vyvíjeny další blokátory tyrozinových kináz, které by byly účinné i v těchto případech.

Prvním z preparátů, který se dostává na trh, je dasatinib s firemním jménem Sprycel. Je to první z takzvaných duálních inhibitorů (ABL-SRC inhibitor), jejichž cílem je inhibovat jak abl kinázu, tak také src kinázu. Předpokládá se totiž, že tato src kináza má důležitou roli v patogenezi vzniku CML a v progresi nemoci. Dasatinib má in vitro 100–300krát vyšší afinitu k bcr-abl kináze ve srovnání s imatinibem. Dále má signifikantní aktivitu proti c-kit a k dalším kinázám.

První studie prokázaly, že dasatinib v dávce 2krát denně 70 mg pomůže u pacientů, u nichž imatinib v dávce 400 mg denně neúčinkuje. Je účinnější než imatinib v dávce 800 mg denně (zvýšením dávky imatinibu lze překonat rezistenci). Z nežádoucích účinků tohoto léku je nutno jmenovat zažívací problémy a tvorbu serózních výpotků v 10–15 % případů (tab. 12).

Ve fázi zkoušení je preparát nilotinib.

Zdůrazňujeme, že cílem těchto blokátorů bcr-abl tyrozinované kinázy je dlouhodobě brzdít rozvoj nemoci. Při přerušení léčby dochází k recidivě. Proto je tyto léky nutno podávat trvale, dokud je nemoc na ně senzitivní.

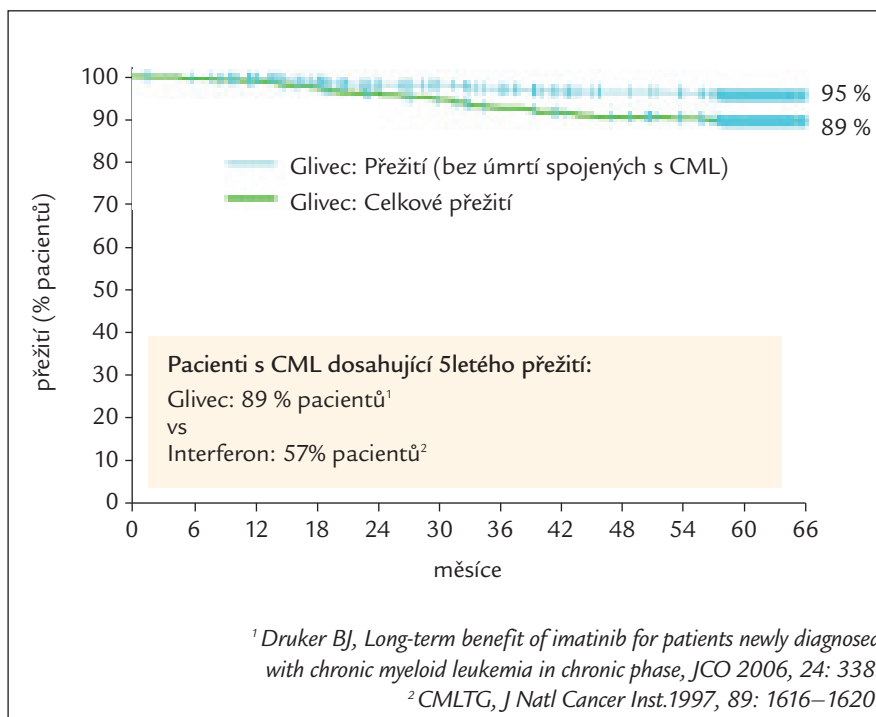
Vývoj nákladů na léčbu u chronické myeloidní leukemie

A nyní si ukážeme v tab. 13, co stojí léky používané pro léčbu chronické myeloidní leukemie, a následně v tab. 14, co stojí roční léčba, neboli jak se zlepšující se léčebné výsledky odrážejí v nákladech na léčbu.

Vzhledem k prodloužení délky života dochází v ČR ke kumulaci těchto pacientů, protože jich neumírá tolik jako dříve. Proto je zapotřebí stále větší sumy peněz na imatinib (firemní název Glivec), případně jiné blokátory tyrozinových kináz, aby se u této zvětšující se skupiny nemocných udržela nemoc pod kontrolou.

Zobecnění údajů o vývoji nákladů na léčbu

Uvedené ne příliš četné choroby jsem zvolil jako příklady, protože s vývo-



Graf 7. Křivka přežití při imatinibu je podstatně příznivější než tomu bylo při předchozích léčebných postupech.

Tab. 12. Výsledky fáze II studie s dasatinibem u pacientů v chronické fázi CML, jejichž nemoc nereagovala na imatinib, nebo kteří jej netolerovali (Baccarani M, et al. ASH 2006. Abstract 164).

Do studie fáze II bylo zavazato 387 pacientů, jejichž nemoc byla rezistentní nebo kteří netolerovali imatinib. Dasatinib byl podáván 70 mg 2krát denně. Jeho dávka byla redukována u 70 % nemocných, klinicky závažný pleurální výpotek mělo 6 % léčných.

Léčebná odpověď (%)	Všichni nemocní (n = 387)	Imatinib intolerantní (n = 99)	Imatinib rezistentní (n = 288)
CHR	91 %	neudáno	neudáno
MCyR	58 %	80 %	51 %
CCyR	47 %	74 %	38 %

MCyR – major cytogenetic response – velká cytogenetická odpověď, CCyR – complete cytogenetic response – kompletní cytogenetická remise

Tab. 13. Ceny 1 balení léků, používaných pro léčbu chronické myeloidní leukemie dle číselníku VZP, platného od 1. 8. 2006, s výjimkou preparátu dasatinib, u něhož byla cena stanovena až v dubnu roku 2007.

Lék	Cena „MAX“ (Kč)	Cena „ORC“ (Kč)
Hydroxyurea (Litalir 100 × 500 mg tbl.)	880	1 000
Interferon α (Roferon 5 × 6 mil. j.)	5 770,80	5 796,31
Imatinib (Glivec 30 × 400 mg tbl.)	75 446	96 030,16
Dasatinib (Sprycel)		
60 × 20 mg	111 161,50	57 621,77
60 × 50 mg	115 242,90	115 243,54
60 × 70 mg	115 242,90	115 243,54

Tab. 14. Vývoj nákladů na roční léčbu pacienta s chronickou myeloidní leukemií.

1990	2000	2006	2006
Hydroxyurea (Litalir)	Interferon α (Roferon)	Imatinib (Glivec)	Dasatinib Sprycell při neúčinnosti imatinibu
2 g denně 365 dní	6 mil. j. podkožně denně	400 mg denně	2 $\times$ 70 mg denně
12 848 Kč/rok	421 268 Kč/rok	917 927,45 Kč/rok	1 402 121,80/rok
Náklady 100 %	Zvýšení 33krát	Zvýšení oproti roku 1990 77krát na roční léčbu	

Tab. 15. Změny ekonomického potenciálu ČR u uvedených letech.

	1993	1995	2000	2005
Průměrná mzda	5 904 Kč	8 307 Kč	13 073 Kč	18 420 Kč
Hrubý domácí produkt/osoba		141 957 Kč	213 110 Kč	290 232 Kč

jem jejich léčby jsem dobře obeznámení a můžeme na nich dobře ilustrovat změny, které však platí obecně pro celou hematologii, ale jen pro ni.

Indukční léčba maligních chorob preparáty ze skupiny cytostatik, které byly vyvinuty v 60. a 70. letech minulého století, se dnes pohybuje řádově v tisících korunách na celou indukční léčbu.

Indukční léčba preparáty ze skupiny cytostatik, které byly vyvinuty v 90. letech minulého století a později, se dnes pohybuje řádově v desítkách tisíc a může přesáhnout sumu 100 tisíc.

Po roce 2000 se do praxe dostávají necytostatické léky, které mají buď formu malých molekul, které blokují určité signální cesty (molekuly) v buňce (např. imatinib, dasatinib, bortezo-mib), nebo monoklonální protilátky proti některým strukturám buňky (rituximab, alemtuzumab). Náklady na indukční léčbu těmito léky, nebo na roční léčbu, se pohybují mezi půl miliónem a jedním miliónem Kč.

U některých diagnóz již byly zveřejněny příznivé výsledky léčebného postupu, v němž byly kombinovány 2 nové molekuly, například monoklonální protilátka rituximab a bortezo-mib. Náklady na tuto léčbu si lze odvodit z výše uvedených čísel.

A lze si představit léčbu pomocí 3 léčiv ze skupiny cílených léků. A tak se ptáme, jak může na tento vývoj reagovat zdravotní politika ČR?

Možných řešení je jistě více. Je nutno je přesně popsat, poukázat na jejich přednosti i zápory, a diskutovat o nich. Je nutno předvídat další prudký vývoj možností medicíny i nákladů na ni, modelovat možné cesty zdravotní politiky, mluvit o nich bez emocí, ale také předvídat dopady jednotlivých řešení na společnost.

Zvolení politici mají právo rozhodnout, kterou cestou se bude ubírat zdravotní politika, ale mají také povinnost za svá rozhodnutí nést zodpovědnost, jako nakonec každý člověk musí nést zodpovědnost za svá rozhodnutí.

Zde by teoreticky měla být uvedena střídavá úvaha o možnostech řešení. Jak již v úvodu bylo řešeno, cílem článku je zdokumentovat a popsat vývoj výsledků léčby a nákladů na ni a tato fakta předložit odborníkům na ekonomii a zdravotnické systémy.

Proč jsou náklady na nová léčiva taková, jaká jsou? Úhel pohledu farmaceutických firem

Zde použijeme údaje z brožury vydané organizací European Federation of Pharmaceutical Industries and Asso-

ciations, zvané The Pharmaceutical Industry in Figures. Argumenty farmaceutických firem uvedeme heslovitě.

Průměrné náklady na uvedení jedné nové léčivé látky na trh byly v roce 2000 868 000 000 Euro.

Náklady na výzkum exponenciálně rostou, stejně jak rostou náklady na klinické zkoušení a administrativu s tím spojenou.

Pravděpodobnost, že nová, teoreticky perspektivní substance, se dostane na trh, je 1 : 5 000 až 1 : 10 000.

Klesá počet nových léčiv uváděných na trh. V letech 1996–2000 to bylo 211 léků, v roce 2001–2005 jen 149 léků.

Délka vývoje léku je průměrně 10 let, délka schvalovacího řízení 2–3 roky, zbývá krátká doba do vypršení patentové ochrany, která je celkem 20 let od doby patentování molekuly. Během této doby musí zisky pokrýt náklady na vývoj léku, ale i dalších substancí, které nebyly úspěšné.

Křivky vývoje cen léčebných postupů a ekonomické síly společnosti

Tempora mutantur, et nos mutamur in illis – ano – časy se mění a my v nich. A mění se ceny nejen léčebných postupů, ale také základní parametry, charakterizující ekonomický vývoj společnosti, tedy hrubý domácí produkt, a takzvaná průměrná mzda, která představuje opravdu průměr, nikoliv medián příjmu. Tyto základní údaje uvádí tab. 15 a z této tabulky je zřejmé, že nárůst hrubého domácího produktu i průměrného platu je za stejné období podstatně pomalejší než

je nárůst nákladů na léčbu zde vyjmenovaných maligních chorob.

Upozornění na tento zásadně divergentní vývoj křivek nákladů na léčbu a ekonomického vývoje tohoto státu je hlavní výpovědí tohoto textu a na tuto námi přeložená fakta by měli v dalších článcích reagovat odborníci z oblasti ekonomie a organizace zdravotnictví.

Diskuse

Informační exploze vede k tomu, že pacienti přicházejí k lékaři s informací o nejnovějších léčebných postupech, většinou staženou z internetu. Tyto postupy pak po lékaři vyžadují. Lékaři jsou tedy denně konfrontováni s otázkou, jak léčit v době, kdy existují extrémně drahé léky, mající u konkrétního pacienta tu větší a tu menší potenciál pomoci.

Z pozice lékařů neerudovaných v ekonomii a v modelech zdravotních systémů vidíme následující možnosti řešení.

Ve zdravotním systému se nezvýší objem financí Prerozdělení toku peněz

Někde ušetřit, nějakou léčbu neposkytnout zdarma, ale za finanční úhradu, třeba léčbu časově limitovaných, samovolně odeznívajících chorob (self limiting disease) jako je bronchitida nebo rýma. Neposkytovat třeba zdarma logopedickou péči o děti. Ta je často vyžadována rodiči, ale po iniciaci logopedy, a často dle mínění pediatriů asi zbytečně. Příkladem by se dalo najít více. Takto ušetřené peníze by se následně přesunuly do jiných oblastí, konkrétně do oblastí s velmi nákladnými léčebnými postupy.

Pouze přesná evidence indikací a nákladů na jejich zvládání pomůže zmapovat, kolik peněz by se tímto způsobem ušetřilo v jedné oblasti a bylo připraveno na přesunutí do oblastí jiných.

Je to řešení dle příkladu: Tatínek rozhoduje o financích rodiny a chce nejnovější horské kolo a rodinný rozpočet na to nestačí. Takže dětem kolo nekoupí, nekoupí

jim nové oblečení, ušetří na učebnicích, a tak díky prerozdělení rozpočtu si otec rodiny koupí nové horské kolo.

Přidělovat finanční limit na zařízení a rok – kontrola korunou

Přidělení peněz na časové období a ponechání na rozhodování lékařů, jakým způsobem přidělené peníze použijí, komu podají nákladnou léčbu, a komu ji nepodají. Tento způsob staví lékaře do nepříjemné pozice rozhodčího (komu ano, a komu ne). A jako vždy, když je po něčem poptávka a přitom je objem zboží omezen, vytváří to korupční prostředí.

Je to řešení dle příkladu: Čtyři kluci a manželka chtějí po tatínkovi, který ovládá rodinné finance, nová a nejlepší horská kola. Otec rodiny může buď koupit všem po průměrném kole, nebo tomu nejsilnějšímu koupit to nejlepší kolo, pak manželce kolo v poloviční ceně a ostatní budou muset čekat další rok do dalšího rozpočtu. Členové rodiny to vědí. Budou na otce nějak působit, nebo ne?

Řešení pomocí restrikce vytvořené Ministerstvem zdravotnictví

Vyhláškou MZ ČR se omezení indikace, a tím počet situací, v nichž je možno podat drahý lék. Tento systém snímá z lékaře břemeno rozhodování, ponechává mu pouze břemeno vysvětlování pacientovi, proč nedostane lék, který si našel na internetu jako nejlepší.

Pokud vezmeme výše uvedené přírovnání, tak „Ministerstvo pro poklidný rodinný život“ vydá vyhlášku, že kola je možno kupovat dětem starším 20 let. Tím se nároky na útratu z rodinného rozpočtu zmírní na reálně možnou sumu, děti budou bez bicyklu, ale příčinou nebude malý rozpočet rodiny, ale zákon, takže se otec vyhne nepříjemnému rozhodování jaké kolo komu koupit a následné kritice svého rozhodnutí.

Maximální snaha o účelné podání léků – vytváření kompetenčních sítí

Změny v nákladech na léčbu zvyšují nutnost racionální léčby a optimální indikace nákladných vyšetřovacích a léčebných postupů. S tímto cílem vznikají

kají v celé Evropě kooperační skupiny lékařů různých odborností z různých pracovišť. V některých zemích se tyto kooperační skupiny nazývají kompetenčními sítěmi (www.lymphoma.de, www.leukemia.de, www.myeloma.cz).

Připomínáme, že termín je odvozen od slova kompetence – schopnost řešit určitý problém, a ne od slova kompetice – soutěžení. Cílem těchto kompetenčních sítí je jednak realizace optimální péče na principu společné péče o nemocného regionálním odborníkem (např. hematolog okresní nemocnice) a odborníky ze specializovaného centra (hematologická klinika FN). Aby taková horizontální péče fungovala ke spokojenosti pacientů, je nutná dobrá vzájemná komunikace zúčastněných lékařů. Systém péče v rámci kompetenční sítě regionálních a specializovaných center napomáhá k podání optimální léčby a k optimální a tedy i racionální péči a racionálnímu rozhodování o nákladných vyšetřovacích a léčebných postupech. Dalším cílem těchto kompetenčních sítí je rychlé přenášení poznatků vědy do klinické praxe. V rámci onkologické společnosti vznikají v ČR komplexní onkologická centra a komplexní onkologické skupiny a již mnoho let takto funguje Česká myelomová skupina.

Vidíte ještě další možnosti?

My jsme se zeptali ekonomů a v následujícím článku máte možnost se seznámit s jejich pohledem. Pokud vidíte další reálné možnosti, napište je jako dopis redakci.

Zvýšení toku peněz do zdravotního systému

Tok peněz do zdravotnictví souvisí s ekonomickým potenciálem země, což je fenomén mimo kompetenci ministerstev zdravotnictví zemí EU. A protože lidé tuší, že ekonomický růst nebude mít nikdy potenciál pokrýt všechny možné léčebné výdaje, objevují se názory o vhodnosti komerčního připojištění, které by umožnilo té části národa, který by si je platila (asi střední

a vyšší příjmová třída), získat účinnější a nákladnější léčbu, než chudší část obyvatel ČR. O vhodnosti zavedení tohoto systému jsou někteří zdravotníci přesvědčeni. Jiní argumentují proti komerčnímu připojištění ekonomickou úvahou – pokud by komerční připojištění mělo hradit léčbu řádově za milióny korun, musela by být částka značně vysoká, takže by si ji mohl platit jen omezený počet osob. Druhým argumentem je neetičnost kvality péče o lidi dle toho, kolik jsou schopni si vydělat peněz.

Závěr

V průběhu let 1990–2007 se výrazně zlepšily výsledky léčby mnohočetného myelomu, difuzního velkobuněčného B-lymfomu a chronické myeloidní leukemie. Mediány přežití se zlepšily řádově o roky, jak dokazují uvedené tabulky a grafy.

V průběhu uvedeného období se však také mnohonásobně zvýšily náklady na tuto léčbu. Pro srovnání jsme za stejné období uvedli v tab. 15 změny v průměrné mzdě a hrubém domácím produktu. Divergentnost vývoje nákladů na léčbu a ekonomického potenciálu této země jasně zřetelná.

Diskuse uvádí humornou formou některé směry řešení. Není však opravdovým zamyšlením nad řešením divergentnosti vývoje nákladů na léčebné postupy a růstu ekonomického potenciálu této země, tak jak by standardní diskuze měla být. To proto, že o analýzu možných řešení problému, který plyne z prokázané divergentnosti vývoje ekonomické síly této země a nákladů na léčení, jsme požádali odborníky z oblasti ekonomie a teorie zdravotních. Ti se pokusí najít či nastínit v následujících článcích možná řešení tohoto vývoje.

Naším přesvědčením je, že trend zlepšování léčebných výsledků a zvyšování nákladů na ně povede ke změnám ve zdravotnictví a o nich je nutno diskutovat, aby se nakonec došlo ke konsenzu a vybrala ta optimální varianta.

Literatura

1. Ščudla V, Nekula J, Bačovský Z et al. Nukleární magnetická rezonance v hodnocení páteře u mnohočetného myelomu. *Čs Revmatol* 1997; 5: 51–52.
2. Mysliveček M, Nekula J, Bačovský J. Zobrazovací metody v diagnostice a sledování mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2006; 52(Suppl 2): 46–54.
3. Neubauer J, Adam Z, Pour L. Jak rozlišit, zda je kompresivní fraktura obratle způsobena osteoporózou nebo mnohočetným myelomem? *Vnitř Lék* 2006; 52(Suppl 2): 83–87.
4. Neubauer J, Reptko M. Metodika kostních biopsií perkutánním způsobem za navigace CT. *Vnitř Lék* 2006; 52(Suppl 2): 71–73.
5. Tichý M, Maisnar V. Laboratorní průkaz monoklonálních imunoglobulinů. *Vnitř Lék* 2006; 52(Suppl 2): 41–45.
6. Gregory WM, Richards MA, Malpas JM et al. Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials. *J Clin Oncol* 1992; 82, 334–342.
7. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination Chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3832–2840.
8. Lenhoff S, Hjorth M, Turesson I et al. Intensive therapy for multiple myeloma in patient younger than 60 years Long term results focusing on the effect on the degree of response on survival and relapse pattern after transplantation. *Hematologica* 2006; 91: 1228–1233.
9. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al. A prospective randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335: 91–94.
10. Child JA, Morgan GJ, Davies FE et al. High dose chemotherapy with hematopoietic stem cell rescues for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 1875–1883.
11. Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 1997; 89: 789–793.
12. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412–3420.
13. Ščudla V, Bačovský J, Indrák K et al. Výsledky léčby a změna prognózy nemocných s mnohočetným myelomem v období předchozích 40 let v oblasti střední a severní Moravy. *Rozbor 562 nemocných. Vnitř Lék* 2002; 48: 707–717.
14. Palumbo A, Bertola A, Musto P et al. Oral melphalan prednisone and thalidomide for newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Cancer* 2005; 104: 1428–1433.
15. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone elderly patients with multiple myeloma: randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 825–831.
16. Facon T, Mary J, Harousseau F et al. Superiority of melphalan prednisone (MP) + thalidomid over MP and autologous stem cell transplantation in the treatment of newly diagnose elderly patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1, Part I of II, Abstr. 1 s 1.
17. Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of multicenter phase 1–2 study. *Blood* 2006; 108: 2165–2172.
18. Palumbo A, Falco P, Benevolo G et al. Oral lenalidomide plus melphalan and prednisone (R-MP) for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 426.
19. Feugier P, Van Hoof A, Seeban C et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly Patients with diffuse large B-cell lymphoma: A study by the group d'Etude des lymphomas de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4117–4126.
20. Pfreundschuh M, Truempner L, Gill D et al. Final analysis of the completed mabthera international (MINT) trial in young patients with low-risk diffuse large B-cell lymphoma: addition of rituximab to a CHOP-like regimen significantly improves outcome of all patients with the identification of very favorable subgroup with IPI'0 and no bulky disease. *Blood* 2004; 104: 48A.
21. Pfreundschuh M, Truempner L, Osterborg A et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good prognosis diffuse large B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the Mabthera International Trial (MINT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7: 379–391.
22. Held G, Poschel V, Pfreundschuh M. Rituximab for the treatment of diffuse

large B-cell lymphomas. Expert Rev Anti-cancer Ther 2006; 6: 1175–1186.

23. Sehn LH, Donaldson J, Chababhai M et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. J Clin Oncol 2005; 23: 5027–5033.

24. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2006; 24: 3121–3127.

25. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S et al. Survival benefit with imatinib mesylate versus interferon alpha-based regimens in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. Blood 2006; 108: 1835–1840.

26. Reed SD, Anstrom KJ, Ludmer JA et al. Cost-effectiveness of imatinib versus interferon alpha plus low dose cytarabine for patients with newly diagnosed chronic phase myeloid leukemia. Cancer 2004; 101: 2574–25583.

27. Roy L, Guilhot J, Krahnke T et al. Survival advantage from imatinib compared

with the combination interferon alpha plus cytarabine in chronic phase chronic myelogenous leukemia. Historical comparison between two phase III trials. Blood 2006; 108: 1478–1484.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 12. 3. 2007

Přijato po recenzi: 12. 4. 2007

Oznámení schůze

Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně
Sekce paliativní medicíny při Společnosti pro studium a léčbu bolesti České lékařské společnosti J. E. Purkyně
pořádají

XIII. brněnský den paliativní medicíny

Termín konání: Pátek 12. října 2007

Místo konání: Kinosál Fakultní nemocnice Brno, pracoviště Bohunice, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Konference je určena lékařům a sestráům všech oborů, kteří ve své praxi přicházejí do styku s nevléčitelně nemocnými a umírajícími pacienty

Hlavní témata

Obstrukční syndromy pokročilého onkologického onemocnění a jejich management

Maligní obstrukce: respiračního, digestivního, biliárního a uropoetického traktu

Paliativní péče o pacienta s pokročilým kolorektálním karcinomem

možnosti a limity chemoterapie a biologické léčby

nejčastější symptomy a jejich management

stomie: zkušenosti, novinky, nejčastější komplikace a jejich řešení

Prognóza délky přežití v onkologii: klinické, etické a komunikační aspekty

Přihlášky

Přihlásit lze příspěvky charakteru výsledků klinické studie, zkušenosti vlastního pracoviště nebo kazuistiky. Příspěvky je třeba zaslat do 30. 6. 2007 poštou na adresu: Marta Casková, Interní hematologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, Jihlavská 20, 625 00 Brno nebo elektronicky prostřednictvím stránky www.paliativnimedicina.cz

Přihlášku k účasti je třeba zaslat písemně nebo elektronicky do 15. 9. 2007.

Vstup na konferenci bude volný. Registrace přihlášek je nutná z organizačních důvodů.

Akce bude hodnocena body ČLK a ČAS v rámci kontinuálního vzdělávání