

farmako eKO nomika

1

únor 2006

ročník 1

číslo 1

editorial

základy farmakoekonomiky

diabetes mellitus

onkologie

farmakoekonomické studie

slovníček

Farmakoekonomika – zkušenosti ze Slovenska a trendy farmakoekonomiky na Slovensku 2

(J. Bielik, V. Foltán, D. Sedláková, D. Tomek)

Farmakoekonomika v klinické praxi 4

(D. Bartášková)

Farmakoekonomické aspekty léčby diabetu 8

(T. Doležal)

Ekonomický pohled na vývoj léčby v posledních letech – neudržitelnost teze podávání „optimální léčby“ všem nemocným 13

(Z. Adam, J. Vorlíček, I. Kiss, Š. Sedláčková, Z. Adamová)

Rozdíly v počtu hypoglykemických příhod u pacientů léčených dlouhodobě působícím inzulinem glarginem a NPH ve spojení s cenovým důsledkem této léčby 29

Je užívání dalteparinu v prevenci tromboembolismu cenově výhodné? (studie USA) 12

Enoxaparin – nákladově efektivní léčba u plicní embolie 12

Úprava životního stylu jako nejlepší způsob prevence diabetu 2. typu 28

Clopidogrel se vyplácí v sekundární prevenci vaskulárních příhod 31

Kombinace inzulin detemir + inzulin aspart výhodná v léčbě diabetu 32

Inzulin aspart je cenově výhodnější než humánní inzulin 32

Premixované inzulinové analogy mají význam v dlouhodobé léčbě diabetu 2. typu 32

QALY 33

Úvodní slovo

Milé čtenářky a čtenáři,

držíte v rukou nové periodikum věnované farmakoekonomice, vědecké disciplíně, která je zatím v České republice popelkou. Jsem přesvědčen, že právě farmakoekonomika jako součást lékové politiky může být nástrojem, který přináší objektivní kritéria do rozhodovacích procesů cenotvorby a stanovení výše úhrad. Situace v České republice zatím pokulhává za státy EU, farmakoekonomické principy a analýzy nejsou důsledně požadovány a akceptovány.

O tom, že problematika vážné diskuse o farmakoekonomice uzrála konečně i v České republice, svědčí založení České farmako-ekonomické společnosti v lednu loňského roku. Věříme, že bulletin Farmakoekonomika se stane také jedním z informačních prostředků této nové odborné společnosti, bude informovat o dění ve výboru ČFES, o plánovaných akcích a bude zesílena všem členům ČFES.

Rozhodli jsme se pro periodicitu 4x do roka, ve které vám budeme přinášet aktuální pohledy na „horká témata“ lékové politiky a farmakoekonomiky. V příštích číslech se hodláme věnovat farmakoekonomickým tématům v terapii schizofrenie, osteoporózy a dyslipidemií.

V každém čísle se chceme hlouběji věnovat určité terapeutické oblasti, v čísle 1 je to diabetes mellitus a onkologie. Prostor dostanou pravidelně obecná témata o metodologii far-

makoekonomických studií, stanovení kvality života apod. Budeme bedlivě sledovat dění nejen ve střeoevropském regionu, úzce spolupracovat se Slovenskou společností pro farmakoekonomiku, ale také vše zasazovat do širšího rámce v prostoru ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research). Pravidelně budeme otiskovat výsledky aktuálních farmakoekonomických studií a analýz.

Farmakoekonomika je specifická v tom, že nelze jednoduše přenášet výsledky studií z jednoho zdravotnického systému do jiného. Takové výsledky je nutné minimálně adaptovat a přepočítat na české podmínky. Věřím, že ve větší míře než doposud začnou vznikat originální české farmakoekonomické studie, analýzy a časem také modely. A právě pro tyto práce chceme ve vznikajícím periodiku otevřít prostor k publikaci a odborné opo-
mentuře.

Věřím, že i vznikem tohoto bulletinu začíná cesta, která v prostoru české zdravotní politiky povede k uznání farmakoekonomiky jako disciplíny, která má co přinést do rozhodovacích procesů, a že se začneme ptát nejen, kolik platíme, ale také, co za vložené prostředky dostáváme.

Tomáš Doležal

místopředseda ČFES, šéfredaktor časopisu Farmakoekonomika

Redakční rada:

MUDr. Martin Anders, Ph.D.

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

PhDr. Lucie Antošová

Institút ekonomických studií FSV UK, Praha

Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.

vedoucí Odboru léčiv a PZT VZP

MUDr. Bohumil Seifert

Společnost všeobecného lékařství

Prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc.

Ústav farmakologie 2. LF UK, Praha

Doc. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové

Doc. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.

Masarykův onkologický ústav, Brno

Šéfredaktor: MUDr. Tomáš Doležal

Redakce: Mgr. Kateřina Vnoučková

vnouckova@farmakoterapie.cz

registrace: MK ČR E 16408

ISSN: 1801-6367

Předplatné zajišťuje: SEND Předplatné, P.O. Box 141, 140 21 Praha 4

tel.: 225 985 225, www.send.cz

Články publikované v tomto časopise reprezentují názor autora či autorů. Jakákoliv část obsahu nesmí být kopírována nebo rozmnožována jakýmkoliv způsobem a v jakémkoliv formě bez souhlasu Farmakon Press, spol. s r.o.. Redakce nezodpovídá za obsah inzercí a reklamy.

© 2006 Farmakon Press, spol. s r.o.

Farmakoekonomika – skúsenosti zo Slovenska a trendy farmakoekonomiky na Slovensku

Ján Bielik, Viliam Foltán, Darina Sedláková, Dominik Tomek

Slovenská spoločnosť pre farmakoekonomiku, Bratislava, Slovensko

Svetové trendy

Opodstatnenosť farmakoekonomiky dokazujú vývojové svetové trendy. Jedným z nich je ročný prírastok evidovaných prác v databáze PubMed, v ktorej každoročne pribúda viac ako 1 000 citácií, vymedzených termínom farmakoekonomika. Odrázom závažnosti témy je aj vznik ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research), ktorá každý rok organizuje Európsky kongres a Medzinárodný kongres. Záujem vyjadruje 500 až 600 prihlásených prác v posledných rokoch. Situáciu v krajinách OECD ilustrujú údaje z Clearinghouse for Pharmacoeconomics. Podľa nich v tomto priestore existuje 55 centier pre farmakoekonomiku, vydáva sa 20 časopisov s farmakoekonomickým zameraním, vydalo sa celkom 32 kníh o farmakoekonomike, udržiava sa 19 farmakoekonomických databáz, eviduje sa 14 periodických bulletinov farmakoekonomických subjektov a v neposlednom rade je pozoruhodné, že činnosť v tejto oblasti vyvíja 16 profesných združení. Pokroky vo vývoji liekov sú spojené s ich vyššou klinickou hodnotou, ale aj vyššou cenou. Podstatným vnútorným dôvodom rozvoja farmakoekonomiky je jej jedinečná schopnosť premietnuť klinickú kvalitu lieku, resp. diagnostického či liečebného postupu do vzťahu k ekonomickej nákladovosti.

Vývoj na Slovensku

Na Slovensku odrážali vnímanie potreby farmakoekonomiky výsledky prieskumu v rokoch 2001, 2002 a 2003, pri ktorých túto potrebu pociťovalo výrazným spôsobom približne 80 % anketovaných účastníkov farmakoekonomických konferencií. Obdobne ako vo svete sa záujem o farmakoekonomiku premietol celkom do 66 publikácií. Počet publikácií sa v posledných rokoch stabilizoval: v r. 2002 bolo publikovaných 15 prác a v r. 2003 bolo publikovaných 14 prác. Najviac prác bolo publikovaných z kardiológie – 10, z pneumológie – 9,

z oblasti ATB liečby – 9, z gastroenterológie – 5, z psychiatrie – 3, z neurológie – 2 a z ostatných odborov to bolo 20 článkov. Z uvedeného počtu 66 prác malo dvadsať prác teoretické zameranie. Vo vývoji farmakoekonomiky na Slovensku sú zreteľahodné nasledovné míľniky: v r. 1995 bol zverejnený prvý špecificky orientovaný článok, v r. 2001 sa uskutočnila prvá farmakoekonomická konferencia, v tom istom roku bola publikovaná prvá farmakoekonomická štúdia o m. Crohn, ktorá bola realizovaná na Slovensku. V r. 2003 sa objavila prvá samostatná časť o farmakoekonomike v knihe Foltán, Tesař: Lieky – Lieková politika – Farmakoekonomika a o rok neskôr vyšla prvá pôvodná kniha Holomáň, Foltán, Bielik: Základy farmakoekonomiky.

Za predpoklady uplatnenia farmakoekonomiky v praxi sme považovali nasledovné faktory: úplná a správna informovanosť, spoločenská a odborná akceptácia, reálne začlenenie do odborného zdravotníckeho i ekonomického prostredia, mikroinštitucionalizácia a makroinštitucionalizácia, prijatie terminológie, spracovanie metodiky analýz, realizácia slovenských farmakoekonomických štúdií.

Informovanosť

Informovanosť o farmakoekonomike, o jej význame a možnosti uplatnenia bola zabezpečená viacerými spôsobmi. Prienikom do problematiky boli farmakoekonomické konferencie, ktorých sa od r. 2001 v polročných intervaloch uskutočnilo desať. Podujatia garantovali Slovenská lekárska spoločnosť, Slovenská spoločnosť pre farmakoekonomiku (SSFE) a kancelária WHO na Slovensku. Kancelária WHO s podporou spoločnosti Pfizer v r. 2003 realizovala Program vzdelávania vo farmakoekonomike, v rámci ktorého sa uskutočnili workshopy vo Viedni, Londýne a Paríži a tiež regionálne farmakoekonomické konferencie v Trnave, Martine a Košiciach. Tento program podporil aj vydanie vyššie uvedenej publikácie Základy farmakoekonomiky (2004). Pracovná skupina zdravotných pois-

ťovní pre farmakoekonomiku a liekovú politiku (FELP) publikovala 13 publikácií o farmakoekonomike. V prednáškovej činnosti zaznelo viac ako 100 prednášok na podujatiach na Slovensku a viac ako 10 prednášok odznelo v zahraničí. O informovanosť o farmakoekonomike sa zaslúžili aj knižné publikácie, z ktorých jedna bola prekladom a dve publikácie boli pôvodné.

Spoločenská a odborná akceptácia

Akceptácia sa prejavila najmä v legislatívnej forme, a to v prijatí Vyhlášky MZ SR č. 125/2001 Z. z. o podrobnostiach farmakoekonomického rozboru lieku, ďalej Vyhláškou MZ SR č. 623/2004 Z. z. o podrobnostiach postupu pri určovaní štandardnej dávky liečiva a maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za štandardnú dávku liečiva (20. 10. 2004) a nakoniec nariadením vlády SR z 24. marca 2004 o ďalšom vzdelávaní pracovníkov v zdravotníctve. V tomto nariadení je farmakoekonomika definovaná ako certifikovaná pracovná činnosť, t. j. má určený certifikačný odbor, pričom certifikačná príprava trvá dva roky. Prípravu a skúšky garantuje Slovenská zdravotnícka univerzita. Určená je pre lekára a farmaceuta. Z odbornej stránky sa prijatie problematiky odrazilo v apríli 2004 v založení Slovenskej spoločnosti pre farmakoekonomiku.

Začlenenie do prostredia

Začlenenie farmakoekonomiky do prostredia bolo a je podmienené všetkými reálnymi vymenovanými aktivitami, najmä spomínaným právnym vymedzením, prednáškami, publikáciami, podujatiami, ale aj vytváraním špecializovaných pozícií pre farmakoekonomiku v niektorých farmaceutických spoločnostiach. O pregraduálne vzdelávanie sa snaží Farmaceutická fakulta a o postgraduálne vzdelávanie Slovenská zdravotnícka univerzita.

Mikroinštitucionalizácia a makroinštitucionalizácia

V inštitucionalizácii možno hovoriť buď o priamej, alebo nepriamej forme. Za priamu formu možno považovať vznik Slovenskej spoločnosti pre farmakoekonomiku a tiež špecializovaných pozícií v niektorých farmaceutických spoločnostiach. Za nepriamu formu inštitucionalizácie možno považovať aktivity MZ SR a zdravotných poisťovní a vzdelávania v gescii Farmaceutickej fakulty a subkatedry klinickej farmakológie SZU. Perspektívne sa dá predpokladať vznik špecializovaného útvaru, resp. pozícií aj na MZ SR a v ZP.

Terminológia

Prvým systémovým pokusom o priblíženie terminológie bolo vydanie knižnej publikácie Kielhorn, Schulenburg: Príručka ekonomiky zdravia, ktorá bola prekladom z anglického originálu. Druhým bol pokus uviesť slovenské spracovanie terminológie kapitolou v knihe Základy farmakoekonomiky. Problémom

ostáva dosiahnutie uznania a používania jednotnej terminológie. Predpokladajú sa dve možnosti riešenia: prvou z nich je ustanovenie pracovnej skupiny pre terminológiu v zastúpení všetkých zúčastnených strán, t. j. z MZ SR, ZP, SSFE, FaF UK, SZU, kým druhou možnosťou je vznik pracovnej skupiny len SSFE. Garantom správnej terminológie by mala byť SSFE.

Metodika farmakoekonomických analýz

Dôležitým momentom je správna aplikácia farmakoekonomických analýz. Tento trend podporuje aj publikácia Tomek, FELP: Smernice a odporúčania pre farmakoekonomické štúdie v Slovenskej republike (2004).

Štúdie

Odzorom reálneho prieniku sú domáce farmakoekonomické štúdie. Odhadujeme, že na Slovensku bolo realizovaných v r. 2000 až 2004 približne 6–8 štúdií, pričom súčasný záujem predisponuje na vykonanie 3 až 4 štúdií. Po prijatí vyhlášky č. 723/2994 je možný ešte ďalší nárast záujmu.

Zhodnotenie

Zhodnotenie odhadom a v pomerných číslach by reálne začlenenie farmakoekonomiky do praxe mohlo priniesť nasledovné výsledky: informovanosť dosahuje približne 60 až 80 % z možného optimálneho stavu, akceptácia odbornou verejnosťou dosiahla asi 30 až 50 %, reálne začlenenie do prostredia sa pohybuje na hladine asi 30–50 %, stav inštitucionalizácie dosiahol asi 15 až 30 %, tvorba mechanizmu tvorby a uznania terminológie je na úrovni približne 15–20 %, metodika analýz sa uplatňuje na úrovni asi 10–15 % a realizácia štúdií sa pohybuje na úrovni asi 10 až 15 % želaného stavu.

Predpoklady ďalšieho rozvoja

Najpodstatnejším momentom pre ďalší rozvoj farmakoekonomiky je jej jasné začlenenie do zdravotnej politiky a výsledky dosiahnuté hodnotnou a rešpektovanou metódou. Táto musí obsahovať: jasnú identifikáciu príslušnej populácie pacientov, jasnú identifikáciu príslušných finančných objemov a vplyvu novej liečby na každý tento objem, použitie rozčlenených nákladov a konkrétne výsledky, jasné vysvetlenie vplyvu novej liečby a dokumentovanie kľúčových predpokladov a literárnych zdrojov. Rozhodujúcim momentom v štúdií je analýza senzitivity, ktorá by mala vychádzať z údajov a predpokladov „rozhodovacích autorít“, t. j. z „domácich oficiálnych“ dát.

Slovenská spoločnosť pre farmakoekonomiku

Sídlo: Katedra organizácie a riadenia farmácie, Farmaceutická fakulta UK, Kalinčiakova 8, 832 32 Bratislava, Slovenská republika tel.: 00421 2/50259160, e-mail: foltan@fpharm.uniba.sk. Sekretariát: ridosova@fpharm.uniba.sk, tel.: 00421 2/50259219

základy farmakoeconomiky

Farmakoeconomika v klinické praxi

Dagmar Bartášková

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Medicína, ať jakkoli v ní platí standardní zákony ekonomiky, se přece jenom v něčem odlišuje od většiny ostatních oborů lidské činnosti. Základní prvek odlišnosti spočívá v existenci morálně-etického imperativu, který velí poskytovat pomoc všem trpícím, nemocným, raněným. Pouze velmi opatrně se začíná v posledních letech prosazovat názor, že i v poskytování léčebné, resp. preventivní péče musí být zohledněno ekonomické hledisko.

Až do nedávné doby byla cena veškerých postupů, které měla medicína k dispozici, relativně velmi nízká. V okamžiku, kdy se zvýšilo množství léčebných strategií, které bylo u nemocných možno použít, a současně se zvýšila jejich cena, vznikl rozpor mezi potenciální cenou léčby, její účinností a prostředky, které byly k dispozici na zaplacení této léčby.

Zdravotnictví je systém vytvořený k zabezpečení ochrany zdraví obyvatel. Je tvořen zdroji lidskými, hmotnými a finančními. Jednotlivé subsystémy se nazývají zdravotnickými zařízeními. Můžeme je jako celek i procesy v nich probíhající analyticky zkoumat jako relativně samostatné systémy fungující v daném prostředí. Můžeme definovat a analyzovat parametry zdrojů lidských, hmotných a ekonomických, současně můžeme zkoumat vztahy mezi těmito zdroji.

Jakékoli zdravotnické zařízení lze zkoumat z mnoha hledisek, jedno ze základních je posouzení chování z hlediska stability a adaptability na změny zevního prostředí. Pod pojmem chování rozumíme množinu stavů, které po sobě následují v čase. Charakterizujeme je prostřednictvím ukazatelů ve vzájemných souvislostech. Základní parametry jsou:

- popis vstupního stavu, popis procesů;
- jejich úroveň (diagnostika, terapie, ošetrovatelská péče, organizace práce, informace, ekonomika, motivace);
- parametry popisující výstupní stav (informace o kvalitě a kvantitě poskytovaných služeb).

Ve zdravotnickém systému se pohybují tři základní subjekty – pacient, plátce zdravotnických služeb a poskytovatel zdravotnických služeb. Smyslem existence zdravotnického systému je poskytování zdravotní péče. Základními cíli zdravotní péče je adekvátnost a dostupnost, ochrana vlastních zájmů pacienta, makroekonomická a mikroekonomická efektivita, zabezpečení podmínek pro svobodnou volbu pacientů (lékaře, zdravotnického zařízení) a přiměřená autonomie poskytovatelů zdravotní péče. Prakticky jakýkoli systém zdravotnictví se musí vypořádat se základním rozparem, který vyplývá z různých zájmů a očekávání těchto tří základních subjektů.

Pacient primárně očekává od systému více, než do něj vložil, chce být uzdraven za **jakoukoli** cenu, vyžaduje korektní jednání, kvalitní ubytování a stravování, možnost svobodné volby lékaře i zdravotnického zařízení. Většinou předpokládá, že zdravotnická zařízení pracují efektivně.

Poskytovatel očekává **neomezené** finanční zdroje pro diagnostické a léčebné procedury, požaduje odměnu za svou náročnou, stresující a rizikovou práci v přiměřeném objemu odpovídajícím riziku, kvalitě a kvantitě. Potřebuje finanční rezervy pro vývoj a výzkum, rezervu pro další rozvoj.

Plátce chce **dostatečné** finanční zdroje od pacientů, potřebuje jasná pravidla pro optimální alokaci finančních zdrojů, očekává vytvoření prostoru pro další připojištění pacienta na nepokrytou zdravotní péči.

Základní rozpor, střet zájmů, je definován zájmy medicínskými (snaha uzdravit nemocného bez ohledu na objem finančních zdrojů) a ekonomickými (snaha o vynaložení co nejmenšího množství peněz, které ještě vede k uzdravení pacienta).

Z výše uvedeného vyplývá nutnost najít optimální vyváženou polohu mezi limitovanými

náklady, dostupností péče a její kvalitou. Nalezení rovnováhy je úkolem strategického řízení na jakékoli úrovni řízení zdravotnických systémů. Jedním z prostředků, které mohou pomoci ve zvolení optimální strategie, je farmakoekonomika.

Nepovažujeme za neetické přemýšlet o maximální efektivitě používaných postupů, o optimálním nastavení zdravotnických systémů s cílem dosažení maximální efektivitě. Prostředky jsou skutečně omezené, léčba drahá, přístroje rychle morálně zastarávají. Pouze důsledná snaha o efektivitu postavená na pevném základě etického vztahu k pacientovi a přísného dodržení postupů lege artis může zabezpečit vytvoření ekonomických podmínek pro poskytování vysoce kvalitní léčebné péče.

V posledních 30 letech došlo ve vyspělých zemích světa k prudkému růstu výdajů na zdravotnictví. Dnes tvoří výdaje na zdravotnictví v těchto zemích 7 až 13 % hrubého domácího produktu. Pro porovnání, v České republice je to něco kolem 5 %. Protože žádná země nemá neomezené finanční zdroje a protože náklady na zdravotnictví stále stoupají, dostává se farmakoekonomika zcela racionálně do popředí zájmu (5). Vedle účinnosti a bezpečnosti jednotlivých léčebných postupů se tak dostává stále více do popředí také hodnocení ekonomické efektivitě celého zdravotnického systému i jeho jednotlivých částí.

Farmakoekonomické analýzy, které jsou k dispozici, jsou v naprosté většině případů provedeny v zahraničí, vycházejí z podmínek země, ve které byly provedeny. Často prokazují finanční úsporu užitím určitého způsobu terapie. Ve vztahu k tendenci (zejména v naší zemi) upřednostnit krátkodobé hledisko je významné, že tato úspora se může objevit až za několik let. Existuje také problém přenositelnosti dat. Údaje o teoretické účinnosti a bezpečnosti jednotlivých léčebných postupů, potvrzené multicentrickými studiemi, jsou obvykle platné ve všech zemích. Ovšem data, která se týkají skutečné klinické praxe a spolupráce pacientů (např. dodržování diabetické diety), budou v České republice pravděpodobně odlišná, jsou ovlivněna jiným chováním pacientů a jiným systémem zdravotnictví. Stejně tak náklady na jednotlivé způsoby terapie nelze přebírat z jiného prostředí, je nutné je stanovit individuálně (2,3).

Cílem článku je pokusit se přiblížit některé základní principy farmakoekonomiky a možnosti jejich praktického využití v oblasti českého zdravotnictví. Pro rovnocennou diskusi poskytovatelů zdravotnických služeb s plátcí zdravotní péče je potřeba orientovat se v základech farmakoekonomiky a dále získat validní data o nákladech na různé způsoby terapie v našich podmínkách.

Farmakoekonomika je obvykle definována jako vědecká disciplína, která analyzuje finanční náklady na terapii za účelem vyhodnocení a hledání cest k co nejehospodárnějšímu využití léků. Analýza obsahuje i hledání chyb při předepisování

léků, např. nevhodné kombinace současně podávaných léčiv, podávání léčiv, která nemají zcela jednoznačně prokázány účinek, či nadměrné množství léků na jednoho pacienta. Jiná možná definice zní: „Farmakoekonomika je společenská věda, která se soustřeďuje na popis a analýzu nákladů farmaceutických produktů a farmaceutických služeb a jejich přínos pro jednotlivce, zdravotnický systém a společnost" (7).

Základní principy ekonomie jsou platné i v oblasti ekonomiky zdravotnictví. **Ekonomie je definována** jako společenská věda, která se zabývá alokací limitovaných zdrojů mezi vzájemně soutěžícími požadavky a alternativami využití zdrojů (7). Ekonomie tedy podává návod, jakým způsobem vybírat z omezených zdrojů tak, aby výběr byl optimální s ohledem na vzájemně si konkurující požadavky nabízených zdrojů. Je zřejmé, že za každou službu se musí zaplatit, důležité je, aby existovala rovnováha mezi příjmy a výdaji. Například spotřebuje-li nemocnice velkou část zdrojů na léky, budou jí chybět peníze na platy zaměstnanců. Ekonomický přístup, který je jistě tím správným, je v praxi často nahrazován přístupem romantickým. Romantický přístup zastávají ti, kteří tvrdí, že při poskytování zdravotní péče se nemá přihlížet k ekonomickým omezením. Výsledkem je preskripce nejdražších (nejnovějších) léků bez ohledu na zhodnocení účinku jiných léků vzhledem k aktuálnímu stavu individuálního pacienta.

Náklady spojené s nemocí a její léčbou lze rozdělit do mnoha proměnných, ale obvykle pracujeme se čtyřmi hlavními kategoriemi:

- **přímé náklady:** jedná se o náklady za medikaci, pomocná a laboratorní vyšetření. Jsou to náklady, které se dají stanovit přímo na ošetřeného pacienta či službu;
- **nepřímé náklady:** náklady, které se nedají přesně vyčíslit na pacienta (např. spotřeba energie, náklady na administrativu), dále jsou zde zahrnuty náklady klienta a společnosti, které vznikají jako důsledek nemoci a léčení (např. ztráta HDP v důsledku absence pro nemoc nebo v důsledku úmrtí);
- **nehmotné náklady:** jsou definovány jako hodnota psychosociálního efektu souvisejícího s nemocí (např. bolest);
- **ostatní náklady:** dále můžeme rozlišovat náklady fixní (mzdové náklady personálu nemocnice, náklady na otop), náklady variabilní (spotřeba léčiv či zdravotnického materiálu, která se mění v závislosti na počtu ošetřených pacientů), náklady marginální (náklady na dodatečné vyšetření) a další náklady, jako jsou náklady provozní či investiční (náklady na přístroje).

Základním metodickým postupem farmakoekonomiky je **farmakoekonomická analýza**, která různými způsoby hodnotí náklady a účinky určitého léčebného postupu. Jejím hlavním cílem je najít z více možných variant to nejrationálnější řešení, které je maximálně prospěšné pro pacienta a současně je přijatelné z ekonomického hlediska. Jako zdro-

základy farmakoeconomiky

je dat pro kalkulaci nákladů nejsou dvojité slepé, randomizované studie příliš vhodné, z důvodu odlišností přístupu k terapii v porovnání s běžnou klinickou praxí. Proto jsou cennější a pravdivější data o skutečných nákladech, která můžeme získat např. retrospektivní studií, či je možné pracovat s částkami účtoványými pojišťovně, i když se mohou od skutečných nákladů značně odlišovat.

Je více způsobů farmakoeconomické analýzy. Všechny metody porovnávají náklady jednotlivých variant léčby s předpokládanými výsledky. Farmakoeconomická analýza posuzuje z různých pohledů základní vztah a tím je **vztah nákladů a prospěchu**.

Metody farmakoeconomické analýzy:

- 1 analýza nákladů (cost-analysis, cost-of-illness). Zjišťuje pouze náklady na různé způsoby terapie, nehodnotí výsledky. Není tedy vhodná k posuzování farmakoterapeutických postupů, ale je důležitá pro další ekonomické rozvahy (tvorba lékové politiky apod.);
- 2 metoda minimalizace nákladů (cost-minimisation analysis). Tato metoda je nejjednodušší a používá se, pokud jsou výsledky léčebných variant shodné (např. terapie hypertenze, diabetu, hypercholesterolemie) a rozdílné jsou jen náklady na terapii. Prospěch intervence se měří změnou sledovaných parametrů, např. změnou biochemických hodnot (definovaný pokles cholesterolemie, glykemie atd.);
- 3 metoda náklady-účinnost (cost-effectiveness analysis). Tato metoda porovnává výsledky terapie u jedné nemoci nebo skupiny nemocí. Použije se tehdy, pokud se důsledky intervencí mohou lišit, ale dají se vyjádřit v identických jednotkách (například užití různých druhů statinů v terapii hypercholesterolemie). Můžeme např. po 12týdenní léčbě vyhodnotit účinek jednotlivých způsobů terapie. Pokud známe náklady, pak můžeme dále kalkulovat, jak vysoké náklady jsou spojeny s jednotkou dosaženého výsledku (například náklady na odvrácení jednoho úmrtí). Prospěšnost intervence je posuzována tzv. klinickými indikátory (normalizace patologických hodnot). Konkrétní příklad viz **tabulka 1**;
- 4 metoda náklady-prospěch (cost-utility analysis). Porovnává účinek různých způsobů terapie nejen z hlediska kvantitativního, ale zahrnuje též faktor kvality života. Výsledky jednotlivých způsobů terapie se převádějí na tzv. QALY (Quali-

ty Adjusted Life Year), tj. roky života upravené ve vztahu ke kvalitě života. Stav úplného zdraví má koeficient 1, smrt je bodována koeficientem 0. Hodnota koeficientu se vypočítává pomocí dotazníků posuzujících kvalitu života. Například pacient, který má problémy s chůzí, mírné až střední bolesti, neschopnost se mýt a oblékat, mírnou úzkost až depresi a neschopnost vykonávat denní aktivity, je posuzován koeficientem 0,079. Při použití této metody posuzujeme náklady na jeden QALY. Přednost dostane taková léčba, která při nejnižších nákladech přinese největší bodovou hodnotu QALY. Problémem této metody je ovšem bodování kvality života, což je velmi subjektivní pocit. Pro někoho je nepřijatelné několik let na lůžku, pro někoho ne. Otázkou zůstává, zda je vůbec možné posuzovat kvalitu života někoho jiného. Prospěšnost intervence je posuzována pomocí roků života upravených ke kvalitě života;

- 5 metoda náklady-výnos (cost-benefit analysis). Náklady i výsledky jsou vyjádřeny v peněžních jednotkách. Prospěšnost intervence je tedy měřena v peněžních jednotkách.

Všechny metody farmakoeconomické analýzy měří náklady ve finančních jednotkách, výsledky péče se měří různými prostředky (viz body 1–5). Jednotlivé metody a vyjádření poskytují ne zcela srovnatelné údaje, protože akcentují odlišné pohledy na problematiku efektivity poskytované péče. Během posuzování nákladů a efektů individuálních způsobů terapie vzniká řada problémů. Nejenže není snadné identifikovat všechny náklady jednotlivých farmakoterapeutických postupů, velkým problémem je též posuzování výsledků léčby (9). Může být skutečně měřena lidská bolest? Navíc výsledky lékařských postupů mají pravděpodobnostní charakter (nemůžeme u konkrétního pacienta s jistotou říci, že léčba bude efektivní), a navíc se výsledky řady lékařských postupů objevují až v delším časovém horizontu (např. snížení hodnot krevního tlaku sníží úmrtnost na cévní mozkové příhody v horizontu let), z čehož vyplývá, že z hlediska farmakoeconomiky jsou některé intervence přínosné pouze tehdy, jsou-li použity u osob, které mají vysokou pravděpodobnost dožít se jistého věku (u každého se s jistotou mírou pravděpodobnosti dá stanovit očekávaná délka života). Typickým názorným příkladem může být vyhodnocení přínosu nákladného invazivního ošetření věnčitých tepen pacienta se stabilní ICHS a současnou malignitou (například karcinomem pankreatu), která dosti přesně definuje horizont přežívání.

Tabulka 1 Analýza náklady-účinnost tří různých programů

Program	Počet osob	Náklady v mil. Kč	Zachráněné životy	Náklady na zachráněný život v mil. Kč
Program A – celkový cholesterol >7 mmol/l	15 000	147	105	1,4
Program B – celkový cholesterol >6 mmol/l	25 000	245	125	1,96
Program C – celkový cholesterol >5,5 mmol/l	43 000	421	138	3,051

Jak bylo popsáno, výsledky farmakoekonomických analýz přináší výsledky, pro jejichž správnou interpretaci je nutno rozumět cestám, jimiž byly výsledky získány. Lékař v praxi však potřebuje jednoduchý návod pro orientaci, potřebuje znát jednoduché odpovědi na jednoduché otázky: Jak velký účinek bude docílen danou terapií? Poskytuje daná terapie nemocnému více užítku než škody? Mohou být výsledky terapie zobecněny na všechny nemocné s příslušnou chorobou?

Obecně se předpokládá, že řada lékařů se při preskripci léků či indikaci léčebných postupů spoléhá na dlouholeté zkušenosti či intuici. Tyto postupy však často nemají racionální odůvodnění a ne vždy vedou ke zlepšení zdravotního stavu pacienta. Na druhém pólu stojí striktní aplikace výsledků tzv. EBM neboli **evidence based medicine**, bez ohledu na individuálnost případu každého jednotlivého pacienta. Nicméně v obecné rovině je zajisté správné vycházet v každodenní praxi z výsledků EBM, neboť posouvá medicínu ke zřetelněji definovanému vědeckému základu medicíny. Medicína založená na důkazech vede jistě ke zlepšení tradičních dovedností kliniků v diagnostice, léčbě, prevenci a přidružených oblastech. Systematicky formuluje důležité a zodpověditelné otázky a využívá přitom matematických odhadů pravděpodobnosti a rizika (1,4). Podklady (nebo můžeme říci důkazy) pro rozhodování klinického lékaře, který se řídí EBM, vycházejí z výsledků lékařského výzkumu. Tento výzkum je prováděn podle přísné metodologie na velkém vzorku pacientů (klinické studie) a je kombinován s individuálními charakteristikami pacienta. Evidence based medicine tedy přenáší důraz

z nesystematické klinické zkušenosti lékařů na nezávislé posouzení a aplikaci nejlepších dostupných důkazů (7). Kombinování výsledků zjištěných z několika nezávislých studií se nazývá **metaanalýza**. Je často používána k hodnocení klinické účinnosti různých medicínských intervencí včetně farmakoterapeutických. Princip metaanalýzy spočívá v tom, že se na základě statistických metod odhadne s požadovanou přesností léčebný efekt příslušné intervence při rozdílných efektech zjištěných různými autory. Uvažuje se i kvalita studie a rozsah souboru, se kterým autoři pracovali (3).

Cílem článku je přinést základní informace o obsahu, smyslu, významu a metodice farmakoekonomiky. Farmakoekonomika musí být nástrojem, který má být využíván ve všech oblastech medicíny, má značný význam pro racionalizaci lékové politiky, ale též pro zdravotní stav našich pacientů. Farmakoekonomická analýza přistupuje precizně k hodnocení účinku jednotlivých léčebných strategií, uvažuje vzájemné vazby mezi účinností léčiv, jejich bezpečností a ekonomickou stránkou terapie (7). Je samozřejmé, že péče o zdraví pacientů není jen chladný ekonomický kalkul. Do výsledku léčebného procesu vstupuje profesní etika, komunikace a spolupráce s pacientem. Pacient sám by se měl mnohem více podílet na vlastním zdraví, záleží ovšem na lékaři, jakým způsobem ho ke zdárnému cíli povede.

V návaznosti na tento článek plánujeme přinést rozbor aktuálních nákladů na léčbu diabetu v České republice s využitím statistických dat získaných epidemiologickou studií výboru České diabetologické společnosti.

Literatura:

- 1 Donald A, Greenhalgh T. A hands-on guide to evidence based healthcare: practice and implementation. Oxford: Blackwell Science, 2000.
- 2 Hroboň P. Komplexní ekonomické hodnocení preparátů pro systémovou enzymoterapii u degenerativních onemocnění pohybového aparátu. *Medicina* 1998;6:18–9.
- 3 Hroboň P, Chlumský J, Jirásek V, et al. Hodnocení nutnosti a délky hospitalizací na interním oddělení. *Vnitř Lék* 1998;44:541–6.
- 4 Jarolímková A. Evidence based medicine a její vliv na činnost lékařských knihoven a informačních středisek. *Národní knihovna – knihovnická revue* 2004;2:75–81.
- 5 Kvapil M. Současné možnosti kombinované farmakologické léčby hypercholesterolemie. *DMEV* 2005;8:99–104.
- 6 Kvapil M, Charvát J, Rozehnalová H, et al. Vztah nutriční intervence k počtu a délce hospitalizací u dospělých nemocných s cystickou fibrózou. *Stud Pneumol Phtiseol* 1999;59:215–21.
- 7 Práznovcová L, Strnad L. Farmakoekonomika pro lékaře, farmaceuty a manažery zdravotnických zařízení. Praha: Maxdorf, Astra-Zeneca, 2005.
- 8 Robinson R. Economic evaluation in health care. What does it maens? *BMJ* 1993;307:670–3.
- 9 Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: double blind comparison of once-daily gliclazide MR and gliclazide in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004;34:535–42.
- 10 Střítecký R. Zdravotnické systémy. Praha: PÍBS, 2003.
- 11 A new approach to teaching the the practice of medicine (on line). Evidence Based Medicine Informatics Project (1998-10-29), www: <http://hiru.hirunet.mcmaster.ca/ebm/overview.htm/>.

Farmakoekonomické aspekty léčby diabetu

Tomáš Doležal

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Úvod

Farmakoekonomika je interdisciplinární obor, který spojuje metody farmakologické, klinické, ekonomické a epidemiologické a má za cíl připravit podmínky pro nejrationálnější využití přirozeně omezených zdrojů ve zdravotnictví, a zejména v lékové politice. Farmakoekonomika bývá někdy mylně považována za metodu, která vede ke krátkodobým úsporám výdajů na léky, ale takový cíl je nereálný ve většině zdravotnických systémů. Primárním cílem je alokace zdrojů takovým směrem, kde je zaručena jejich návratnost nebo úspora v dlouhodobých ukazatelích.

Farmakoekonomika rozlišuje tzv. přímé výdaje – výdaje na zdravotní péči (léky, hospitalizace, ambulantní péče, laboratorní a přístrojové vyšetření apod.) a výdaje nepřímé – ztráta produktivity, pracovní neschopnost, invalidizace, ošetrovatelská péče apod. Farmakoekonomika klade také důraz na kvalitu života (každé onemocnění různě postihuje kvalitu života) a metodologicky je schopna s touto hodnotou počítat (QALY – Quality Adjusted Life Year). Řada zemí (např. Austrálie, Kanada, Holandsko, Belgie) požaduje farmakoekonomické zhodnocení pro všechny nové léky, které vstupují na trh. Hovoří se o tzv. 4. překážce – kvalita, účinnost, bezpečnost a nově nákladová efektivita.

Tabulka 1 Země uplatňující tzv. 4. překážku

Austrálie	Povinné pro nové léky od 1993
Kanada (BC, Ont.)	Povinné pro nové léky od 1995/6
Nový Zéland	Povinné pro nové léky od 1993
Dánsko	Může být požadováno (1997) nebo dobrovolně předloženo
Finsko	Povinné pro nové léky od 1998
Francie	Možnost vyžádat si od 1997
Itálie	Možnost vyžádat si od 1998
Holandsko	Povinné pro nové léky od 2003
Norsko	Povinné pro nové léky od 2002
UK	Pravomoci NICE od roku 1999

Náklady na léčbu diabetu

Diabetes je možné považovat za model chronického celoživotního onemocnění, u kterého se postupně vyvíjejí komplikace (kardiovaskulární onemocnění, ledvinné, nervové či oční komplikace). Farmakoekonomika nabízí komplexní pohled na diabetes v dlouhodobém časovém horizontu a je schopna spočítat ekonomický dopad léčebných a preventivních postupů v dlouhodobém pohledu (desítky let).

Výskyt diabetu má vzestupnou tendenci – v roce 2025 bude podle odhadů celosvětově na 333 milionů diabetiků, v České republice se počet diabetiků blíží číslu 700 000. Cílem terapie je dostatečnou kompenzací krátkodobých parametrů (hodnota glykemie, glykosylovaného hemoglobinu) zabránit vzniku dlouhodobých komplikací. Například v USA je na léčbu diabetu a jeho komplikací vynakládán jeden dolar z každých 7 USD vynaložených na zdravotní péči a ve Velké Británii do této diagnózy směřuje 4–5 % zdravotních výdajů (1).

Prvním krokem ve farmakoekonomické analýze je kalkulace přímých a nepřímých zdravotních nákladů v daném zdravotnickém systému. Tyto náklady jsou obtížně přenositelné mezi jednotlivými zeměmi, protože finanční toky, hodnota práce, vztah mezi zdravotnickým a sociálním systémem jsou odlišně nastaveny. Řada zahraničních studií ukazuje, že léčba komplikací diabetu převyšuje 50 % nákladů na léčbu této diagnózy (v USA asi 60 %; ve Švédsku 58 %, v UK 60 % apod.). To znamená, že nedostatečná kompenzace/léčba diabetu přinese v budoucnu značný nárůst nákladů na léčbu dlouhodobých komplikací, a naopak nové léčebné metody a účinnější léky mohou přes svou vyšší cenu přinést úspory v budoucnosti.

Z komplikací diabetu je nejnákladnější terapie kardiovaskulárních chorob. Jedna z analýz ukázala, že náklady na léčbu diabe-

Tabulka 2 Základní typy farmakoekonomických analýz

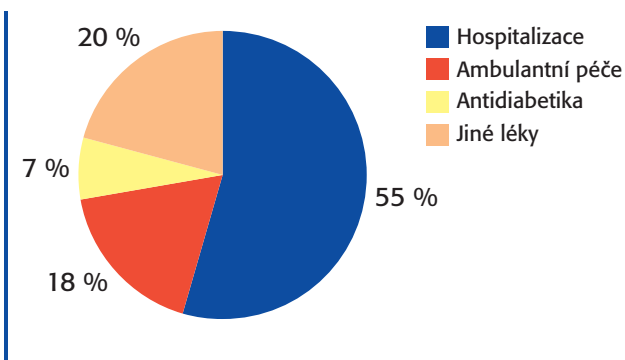
Typ analýzy	Výstup
Studie nákladovosti – cost of illness	Náklady na terapii (např. na pacienta a rok, populaci pacientů s dg. aj.)
CMA – cost-minimisation analysis	Stejná účinnost rozdílných postupů, srovnání nákladů
CBA – cost-benefit analysis	Jak vstupy, tak výstupy musí být vyjádřeny ve finančních jednotkách
CEA – cost-effectiveness analysis	Cena/zachráněný život; cena/klinická jednotka (TK, BMD, LDL...)
CUA – cost-utility analysis	Vyjádřuje preference pacienta; cena/QALY

Tabulka 3 Orientační hranice cena/QALY ve vybraných zemích

USA	93 500 USD/QALY
UK (NICE)	30–50 000 GBP/QALY
Kanada	83 900 USD/QALY
Austrálie	51 000 USD/QALY
Polsko	17 500 USD/QALY
Česká republika	??/QALY

tika 2. typu vzrostou o 50 % v okamžiku diagnózy kardiovaskulární choroby a vystoupají až na 360 %, když se objeví závažná kardiovaskulární příhoda (2). Porucha renálních funkcí zvyšuje náklady o 65 % a terminální stadium renálního selhání zvýší náklady na 771 % výchozí hodnoty (1).

V České republice (Bartášková, Kvapil 2004) činí odhad celkových nákladů na léčbu diabetu 8,35 miliardy korun a léčba komplikací diabetu 5,164 miliard korun. To znamená asi 11 % příjmu zdravotních pojišťoven (13).

Obrázek 1 Struktura nákladů na terapii DM ve studii CODE-2

V roce 2002 byla publikována farmakoekonomická studie typu cost of illness, která sledovala přímé náklady na léčbu diabetu v 8 evropských zemích – Belgii, Francii, Německu, Itálii, Holandsku, Španělsku, Švédsku a Velké Británii – studii CODE-2 (3). Studie zahrnuje údaje od 7 000 pacientů s diabetem 2. typu. V cenách roku 1999 byly celkové náklady na roční léčbu diabetiků 2. typu odhadnuty na 29 miliard EUR. Průměrné roční náklady na pacienta byly 2 834 EUR/rok. Největší podíl činily náklady na hospitalizaci (55 %). Během 6měsíčního období bylo 13 % pacientů s touto diagnózou hospitalizováno, předpokládaný průměrný počet dnů v nemocnici za jeden rok byl 23. Oproti tomu náklady na antidiabetické léky včetně inzulínu činily pouze 7 % celkových nákladů (obrázek 1).

Tabulka 4 Výsledky studie CODE-2

Země	Počet pacientů ve studii	Počet pacientů s DM 2. typu	Průměrná doba hospitalizace (dny)	Roční náklady na 1 pacienta (EUR)
Belgie	735	332 000	20	3 295
Francie	751	1,3 mil.	9	3 064
Německo	809	3,5 mil.	18	3 576
Itálie	1 263	1,7 mil.	13	2 991
Holandsko	909	235 000	12	1 827
Španělsko	1 004	1,5 mil.	8	1 305
Švédsko	773	325 000	7	2 630
Velká Británie	756	1,2 mil.	7	2 214
CODE-2	7 000	>10 mil.	13	2 834

diabetes mellitus

Projekt CODE-2 se také snažil vyčíslit náklady na léčbu komplikací diabetu 2. typu (4). Celkem 72 % pacientů mělo alespoň jednu mikrovaskulární nebo makrovaskulární komplikaci. Podle předpokladů měl výskyt komplikací zásadní vliv na výši výdajů za léčbu (**tabulka 5**). Mikrovaskulární komplikace zvýšily průměrné náklady na léčbu jednoho pacienta o 70 %, makrovaskulární o 100 % a přítomnost obou typů potom dokonce o 250 % ve srovnání s pacientem bez komplikací.

Farmakoekonomické modely diabetu

Farmakoekonomické modely umožňují dlouhodobou predikci dopadů léčebných postupů na základě výsledků krátkodobých klinických studií. Dávají nám tedy možnost předpovědět, jaký bude ekonomický dopad zavedení nových léků a preventivních postupů na zdravotnický systém v řádu desítek let. Modelování ve farmakoekonomice také připouští, ba přímo vyžaduje kombinaci dat z různých zdrojů (randomizované, kontrolované klinické studie, retrospektivní, observační analýzy, epidemiologická data apod.). Lze dosazovat variabilní nákladové položky a také modifikovat rizikový profil studované populace. Zatímco nemáme k dispozici dostatek přímých (tzv. head-to-head) srovnání dvou alternativních terapeutických postupů z klinických studií, farmakoekonomické modely nabízejí možnost modelovat léčebné dopady dvou léčebných režimů v různém časovém horizontu. Far-

makoekonomické modely používají jako metodiku nejčastěji tzv. rozhodovací algoritmy („decision tree“) nebo Markovovy modely, které vystihují všechny možné klinické stavy v rámci dané diagnózy (5).

V oblasti farmakoekonomiky diabetu bylo vyvinuto několik modelů, které s různou kvalitou odrážejí všechny chorobné stavy a dlouhodobé komplikace diabetu. Je třeba, aby v rámci modelování nebyla opomenuta žádná potenciálně možná komplikace této choroby – mikrovaskulární, makrovaskulární či akutní (laktátová acidóza, hypoglykemie) (6).

Nejlépe rozpracovaným modelem je v současnosti model CORE (Center for Outcomes REsearch), dříve známý pod názvem IMIB. Tento model, který využívá Markovovy a Monte Carlo simulace, se sestává z 15 submodelů, které popisují akutní stavy (hypoglykemie, ketoacidóza, laktátová acidóza), mikrovaskulární a neuropatické komplikace (např. retinopatie, makulární edém, katarakta, nefropatie, periferní neuropatie, diabetická noha, amputace), makrovaskulární komplikace (infarkt myokardu, angina pectoris, cévní mozková příhoda, periferní postižení tepen) a možné příčiny mortality (akutní stavy, nefropatie, makrovaskulární komplikace aj.) (7).

Tento model byl validován s celkem 66 klinickými studiemi v oblasti diabetu a ve výsledcích se významně shoduje s daty z reálného klinického prostředí (korelační koeficient $R = 0,9224$). Makrovaskulární komplikace byly validovány pomocí studie UKPDS a mikrovaskulární především proti studii DCCT a WESDR (retinopatie) – **obrázek 4**.

Vstupními daty do modelu jsou definice kohorty pacientů (věk, doba trvání diabetu, míra kompenzace, jiné rizikové faktory apod.) a také náklady pro daný zdravotnický systém (cena léčby farmakologické, cena vyšetření, cena komplikací diabetu apod.). Výstupem modelu jsou např. roční náklady na léčbu

Tabulka 5 Náklady na léčbu pacienta s DM 2. typu ve studii CODE-2

Bez komplikací	1 505 EUR
Mikrovaskulární komplikace	2 563 EUR
Makrovaskulární komplikace	3 148 EUR
Mikro- + makrovaskulární komplikace	5 226 EUR

Tabulka 6 Kvalita různých farmakoekonomických modelů diabetu

	IMIB (CORE) (Palmer et al., 2000) (7)	Global diabetes Brown et al., 2000) (2)	Eastman (Eastman et al., 1997) (8)	Vijan (Vijan et al., 1997) (9)	DCCT (10)
MIKRO					
Nefropatie	+	+	+	+	+
Retinopatie	+	+	+	+	+
Diabetická noha, PVD	+	+	+	-	+
MAKRO					
ICHS	+	+	+	-	-
CMP	+	+	-	-	-
Komplikace léčby					
Laktátová acidóza	+	-	-	-	-
Hypoglykemie	+	-	-	-	-

IMIB – Institute for Medical Information and Biostatistics
DCCT – Diabetes Control and Complications

Tabulka 7 Farmakoekonomika inzulínu detemir vs inzulínu NPH pro Německo u diabetu 1. typu

Průměrné náklady na jednoho diabetika, tzv. „lifetime cost“	
Inzulín detemir/ inzulín aspart	Inzulín NPH/ inzulín aspart
77 603 EUR	78 957 EUR
Rozdíl v nákladech	1 354 EUR
ICER na rok získaného života	13 648 EUR
ICER na jeden získaný QALY	8 571 EUR

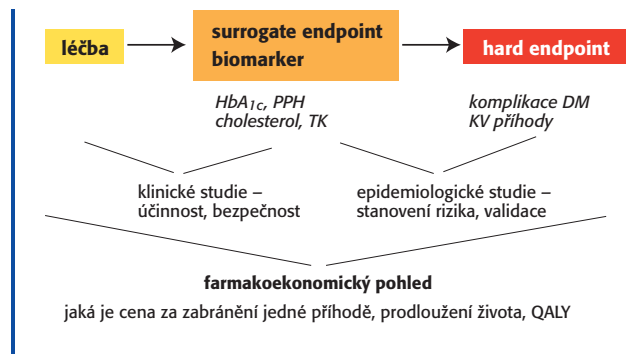
ICER – Incremental Cost-Effectiveness Ratio

jednoho diabetika, kumulativní náklady na léčbu jednoho pacienta do konce života, očekávaná délka života, QALY, cena za QALY nebo výstup ve formě budget impact analýzy.

Příklad aplikace modelu CORE

Příkladem může být zvyšování kvality inzulínové léčby. Z velkých studií (např. DCCT, UKPDS) víme, že zlepšení kompenzace diabetu o 1 % tzv. glykosylovaného hemoglobinu vede ke snížení komplikací minimálně o jednu třetinu. Farmakoekonomické modely na základě těchto studií předpovídají dopad zavedení nových inzulínů (tzv. inzulínových analog) na výdaje zdravotnického systému.

Nedávno (ISPOR 2005 – Florencie) byla prezentována práce porovnávající dlouhodobý analog inzulínu detemir s NPH inzulínem u pacientů s diabetem 1. typu v podmínkách Německa (**tabulka 7**). Farmakoekonomický model CORE vycházel ze srovnávací klinické studie, která ukázala, že při nevýznamném rozdílu v hodnotách HbA_{1c} byla léčba inzulí-

Obrázek 2 Modelování ve farmakoekonomice

nem detemir spojena s významně nižším výskytem hypoglykemií (o 22 %; $p = 0,029$) a poklesem tělesné hmotnosti (o 0,98 kg; $p < 0,001$) (8). Jako krátkodobý inzulín byl uvažován rychlý analog inzulínu aspart.

Na tomto případu je zřejmé, že léčba, která je dražší v nákladech na inzulínoterapii, se v dlouhodobém horizontu vykáže velmi přijatelnou cenou za rok získaného života a QALY hluboko pod široce akceptovatelnou hranicí asi 50 000 EUR/QALY.

Závěr

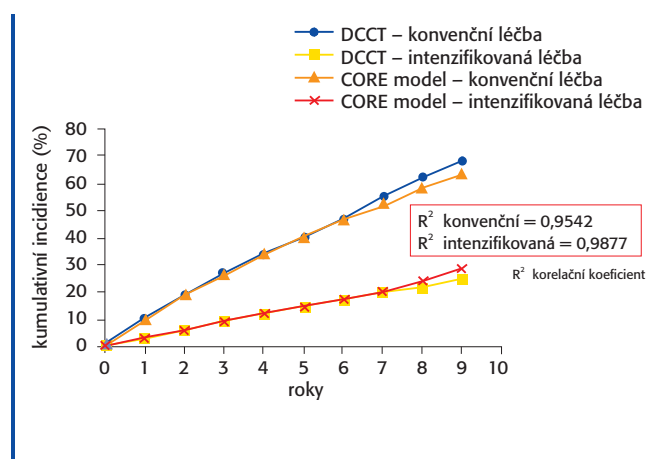
Diabetes je příkladem celoživotního onemocnění, jehož náklady zvyšuje především léčba dlouhodobých komplikací a náklady na farmakoterapii jsou takřka marginální. Léčebné strategie, které snižují výskyt mikrovaskulárních, a především makrovaskulárních komplikací, se ukazují jako nákladově efektivní. Ve farmakoekonomice diabetu se pro jeho dlouhodobou povahu uplatňují farmakoekonomické modely.

Obrázek 3 Farmakoekonomické modely u diabetu

struktura nákladů (cost of illness)
epidemiologická situace
výsledky prognostických studií – např. DCCT, UKPDS
výsledky krátkodobých účinnostních studií (týdny, měsíce)



náklady/přínosy... cost/effectiveness
cena/získané roky života
cena/zabránění jedné příhody/komplikace
cena/QALY

Obrázek 4 Incidence neuropatie publikovaná ve studii DCCT a odhad podle simulace na 5 000 pacientech v modelu CORE

Literatura:

- 1 Rubin RJ, Altman WM, Mendelson DN. Health Care Expenditures for People With Diabetes Mellitus, 1992. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:809A–809F.
- 2 Brown JB, Russell A, Chan W, et al. The Global Diabetes Model: User Friendly Version 3.0. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;50 Suppl 3:S15–S46.
- 3 Jonsson B. Revealing the Cost of Type II Diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002;45:S5–12.
- 4 Williams R. Assessing the Impact of Complications on the Costs of Type II Diabetes. *Diabetologia* 2002;45:S13–S17.
- 5 Raikou M, McGuire A. The Economics of Screening and Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacoeconomics* 2003;21: 543–64.
- 6 Coyle D, Lee KM, O'Brien BJ. The Role of Models Within Economic Analysis: Focus on Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacoeconomics* 2002;20 Suppl 1:11–9.
- 7 Palmer AJ, Weiss C, Sendi PP, et al. The Cost-Effectiveness of Different Management Strategies for Type I Diabetes: a Swiss Perspective. *Diabetologia* 2000;43:13–26.
- 8 Eastman RC, Javitt JC, Herman WH, et al. Model of Complications of NIDDM. I. Model Construction and Assumptions. *Diabetes Care* 1997;20:725–34.
- 9 Vijan S, Hofer TP, Hayward RA. Estimated Benefits of Glycemic Control in Microvascular Complications in Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med* 1997;127:788–95.
- 10 Lifetime Benefits and Costs of Intensive Therapy As Practiced in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *JAMA* 1996;276:1409–15.
- 11 Palmer AJ. The CORE Diabetes Model: Projecting Long-Term Clinical Outcomes, Costs and Cost-Effectiveness of Interventions in Diabetes Mellitus (Types 1 and 2) to Support Clinical and Reimbursement Decision-Making. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:S5–S26.
- 12 Vague P, Selam JL, Skeie S, et al. Insulin Detemir Is Associated With More Predictable Glycemic Control and Reduced Risk of Hypoglycemia Than NPH Insulin in Patients With Type 1 Diabetes on a Basal-Bolus Regimen With Premeal Insulin Aspart. *Diabetes Care* 2003;26:590–6.
- 13 Bartášková D, Kožnarová R, Kvapil H. Analýza farmakoekonomických aspektů léčby diabetes mellitus v České republice. *Remedia* 2004;14:377–84.

Je užívání dalteparinu v prevenci tromboembolismu cenově výhodné? (studie USA)

Ačkoliv se užívání dalteparinu v léčbě žilního tromboembolismu zpočátku zdálo být cenově výhodné v porovnání s heparinem, z hlediska dlouhodobé perspektivy již důkazy nejsou tak přesvědčivé. S cílem objektivně zhodnotit finanční náročnost takové léčby byly porovnávány náklady na profylaktickou léčbu tromboembolismu u pacientů podstupujících plánovanou břišní operaci. Celkové náklady na léčbu nefrakcionovaným heparinem (UFH), dalteparinem 2 500 j. a dalteparinem 5 000 j. byly 45 855, 45 882 a 46 302 USD. Nákladová efektivita proti UFH u dalteparinu 2 500 j. a dalteparinu 5 000 j. vztažená na QALY odpovídá 21 779 a 9 310 USD/QALY; podobně vypadá i vztah dalteparinu 5 000 j. a dalteparinu 2 500 j. – 23 799 USD/QALY. Analýza senzitivity tohoto měření však na základě dostupných údajů upozorňuje, že pravděpodobnost cenově výhodného podání dalteparinu lze očekávat pouze asi u 50 % pacientů, kteří se dostanou pod hranici 50 000 USD/QALY.

Zdroj: Heerey A, Suri S. Cost effectiveness of dalteparin for preventing venous thromboembolism in abdominal surgery. *Pharmacoeconomics* 2005;23:927–44.

Enoxaparin – nákladově efektivní léčba u plicní embolie

Na základě nově publikované švýcarské studie se ukazuje, že nízkomolekulární heparin, enoxaparin, představuje v porovnání s nefrakcionovaným heparinem cenovou a zároveň terapeutickou výhodu u pacientů s akutní embolizací do plicnice. Při dávkách enoxaparinu 1 mg/kg s. c. 2x denně a heparinu 30 000 j. i. v./den byly spočteny náklady na léčbu – 13 001 a 12 780 USD. Léčba enoxaparinem však vedla k výraznějšímu prodloužení očekávané délky života (7 677 vs 7 493 QALY), a proto při adjustaci na QALY klesly náklady až na 1 209 USD/QALY.

Zdroj: Aujesky D, Smith KJ, Cornuz J, et al. Cost-effectiveness of low-molecular-weight heparin for treatment of pulmonary embolism. *Chest* 2005;128:1601–10.

Ekonomický pohled na vývoj léčby v posledních letech – neudržitelnost teze podávání „optimální léčby“ všem nemocným

¹Zdeněk Adam, ¹Jiří Vorlíček, ²Igor Kiss, ³Šárka Sedláčková, ⁴Zdenka Adamová

¹ Interní hematologická klinika FN Brno-Bohunice, ² Oddělení klinické onkologie FN Brno-Bohunice,

³ Lékárna FN Brno-Bohunice, ⁴ Ambulance pro děti a dorost, Obilní trh 9, Brno

Cílem článku je poukázat na postupné zlepšování výsledků léčby a změny nákladů na léčbu. Vybrali jsme několik modelových diagnóz, u nichž v přehledných tabulkách dokumentujeme, jaké postupy byly považovány za optimální v předchozích letech, jaké jsou považovány za optimální v roce 2005. V tabulkách přesně vyčíslujeme jak zlepšení výsledků, tak změny v nákladech na jednotlivé postupy. Z těchto tabulek je patrný prudký vzestup nákladů při použití nejnovějších léčebných postupů. V některých případech novější a dražší postupy znamenají výrazné zlepšení výsledku léčby, v jiných případech je toto zlepšení výsledků méně výrazné, neboť medián přežití prodlužují řádově o týdny či jen o několik měsíců. Ceny uvedené v tabulkách ilustrují pouze náklady na léky. Tyto kalkulace jsme provedli podle úhrady Všeobecné zdravotní pojišťovny a spočítali na člověka o povrchu těla 1,8 m². Hlavním cílem je však pojmenovat možné cesty dalšího vývoje a iniciovat nejen odbornou, ale hlavně politicko-filozofickou diskusi o optimálním směru dalšího „udržitelného“ vývoje ve zdravotní politice.

Choroby, které jsme vybrali k ilustraci, rozdělíme na:

- nemoc, u níž je reálná naděje na vyléčení nemocného chemoterapií, případně kombinovanou s radioterapií (potenciálně kurativní léčba);
- nemoc, která je chemoterapií velmi dobře ovlivnitelná, takže pacient dosáhne měsíce až roky trvající remise, není však vyléčitelná (neboli nekurativně léčená diagnóza s vysokým počtem léčebných odpovědí i jejich trváním);
- nemoc, která je na chemoterapii jen málo citlivá, a proto je přínos chemoterapie podstatně menší než ve druhém případě (nekurativně léčená diagnóza s malou

chemosenzitivitou).

Hodnocení léčebné odpovědi

Úvodem musíme připomenout kritéria, která jsou používána k hodnocení účinnosti onkologické léčby.

Nesporná (tvrdá) kritéria účinnosti onkologické léčby

- počet uzdravených – vzhledem k pozdním recidivám není tento údaj prakticky zjištělný, může být stanoven jedině při pitvě, když lékař konstatuje úmrtí na jinou příčinu při nepřítomnosti nádoru
- dlouhodobé bezpříznakové přežití (tří-, pěti- nebo desetileté)
- dlouhodobé celkové přežití
- medián celkového přežití
- statisticky významné odlišnosti průběhu křivky přežití

Méně významná (měkká) kritéria účinnosti onkologické léčby

- počet kompletních remisí
- počet léčebných odpovědí
- kvalita života

Kvalitu života zařazujeme v této souvislosti mezi měkká kritéria, i když jsme si vědomi, že při hodnocení účinnosti léčby chronických nemocí je kvalita života řazena mezi kritéria tvrdá. V rámci této kapitoly, která nahlíží na úspěšnost onkologické léčby z hlediska délky přežití a počtu vyléčených, jsme se však rozhodli zařadit kvalitu života právě do této kategorie.

Počet léčebných odpovědí a kompletních remisí se promítá do výsledného dlouhodobého přežití v některých případech výrazně, v jiných méně výrazně a v některých dokonce vůbec. Nicméně možnost, že vyšší počet

léčebných odpovědí povede k prodloužení mediánu přežití, často vede k tomu, že léčebný postup, u něhož bylo prokázáno v rámci studie fáze III signifikantní zvýšení počtu kompletních remisí, je pak následně používán jako nový zlatý standard bez vyčkání vlivu na medián přežití. Teprve za několik let se ujasní, zda vyšší počet kompletních remisí či vyšší počet léčebných odpovědí se přeměnil ve vyšší počet nemocných s dlouhodobým (3-, 5- či 10letým) bezpříznakovým přežitím.

V dalším textu podáme přehled o vývoji názorů na takzvanou „nejlepší dostupnou léčbu“ pro vybrané diagnózy (best available standard therapy).

Kritika termínu *best available standard therapy* – synonymem *golden standard*

Termín *best available standard therapy* se běžně používá ve světovém písemnictví, takže ho zde použijeme také, ale s kritickou poznámkou. Termín *best available standard therapy* by se měl přesněji nazývat nejlepší známá léčba, nikoliv nejlepší dostupná léčba, neboť slovo dostupná naznačuje, že je tato léčba dostupná pro všechny pojištěné nemocné, což neplatí ani pro USA, kde se intenzita léčby odvíjí od výše smlouvené pojistky či od zařazení nemocných do sponzorovaných studií. I země západní Evropy mají problémy s poskytováním této nejlepší známé léčby všem lidem, takže termín *best available standard therapy* neznamená, že je používán pro léčbu všech nemocných.

Nemoc, u níž je reálná naděje na vyléčení nemocných – difuzní velkobuněčný B-lymfom, příklad kurativně léčené diagnózy

Difuzní velkobuněčný B-lymfom je nejčastěji se vyskytující nehodgkinský lymfom, tvoří asi 30 % všech maligních lymfomů a je potenciálně vyléčitelný.

Chemoterapie CHOP

Do roku 2000 byl standardním postupem režim CHOP, byt výsledky této léčby nejsou uspokojivé, jak dokladuje **tabulka 1**. Tato léčba má sice potenciál pacienta vyléčit, nicméně u lidí s pozdním rozpoznáním nemoci a s velkým rozsahem

nemoci je již naděje na vyléčení malá. Výsledky v této tabulce nás tedy informují o nutnosti rozpoznání nemoci v časném stadiu a také o nutnosti hledání dalších, účinnějších postupů.

Tato tabulka ilustruje výsledky klasické chemoterapie u pacientů s difuzním velkobuněčným lymfomem. Celkem 2 031 pacientů je rozděleno podle věku a podle mezinárodního prognostického indexu adaptovaného na věk (age-adjusted IPI) (The international non Hodgkin’s lymphoma prognostic factors project, 1993).

Pokud je prováděna analýza odděleně, ve skupinách pod a nad 60 let, pak je již výskyt jednoho nepříznivého prognostického ukazatele klinicky relevantní. Mimoto pro pacienty ≤60 je pouze: 1. zvýšené LD, 2. špatný celkový stav, 3. pokročilé klinické stadium nezávislým prognostickým faktorem, nikoliv ale počet míst s mimouzlinovým postižením.

Průkaz přínosu zakončení standardní chemoterapie vysokodávkovanou chemoterapií s podporou autologní transplantace krvetvorných buněk byl diskutován na konferenci věnované maligním lymfomům (Lugano 2005), ale nebyl potvrzen, proto kalkulace tohoto typu léčby vynecháme.

V současnosti probíhají studie, které hledají nový, lepší režim, než je režim CHOP, jenž byl použit v rámci zahajovací chemoterapie. V klinických zkouškách jsou agresivnější chemoterapeutické režimy (megaCHOP), zakončené vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací. Výsledky studií testujících intenzivnější varianty režimu CHOP nejsou zatím dostatečně zralé pro zhodnocení.

Dostatečně zralé jsou jen výsledky studií, do nichž byli zahrnuti nemocní nevhodní pro autologní transplantaci.

Německá lymfomová skupina testovala v rámci velké studie fáze III celkem čtyři režimy, jak uvádí **tabulka 2**. Po zhodnocení výsledků dospěla Německá lymfomová skupina k názoru, že novým standardem se stává režim CHOP podávaný ve 14denních intervalech spolu s leukocytárními růstovými faktory, nazvaný CHOP-14. Tento režim má ještě přijatelnou toxicitu a vyšší účinnost, jak demonstruje **tabulka 2**. Významným přínosem tohoto postupu je, že na něj reagují formy onemocně-

Tabulka 1 Výsledky léčby CHOP

Riziko	Počet rizikových faktorů	Kompletní remise		Pětileté přežití	
		Věk (roky) ≤60	>60	Věk (roky) ≤60	>60
Nízké	0	92 %	91 %	83 %	56 %
Nízké až střední	1	78 %	71 %	69 %	44 %
Střední až vysoké	2	57 %	56 %	46 %	37 %
Vysoké	3	46 %	36 %	32 %	21 %

ní se zvýšeným LD, které mají při standardním režimu CHOP mnohem menší počet léčebných odpovědí.

CHOP podávaný ve 14denních intervalech měl stejné výsledky, ale nižší toxicitu než léčebné postupy obsahující eskalovaný CHOP (s vyššími dávkami) v rámci studie fáze II (70 pacientů) provedené Japan Clinical Oncology Group Study 9505, a proto, jak uvádí Itoh (16), budou tento režim ověřovat v rámci klinické studie fáze III.

Francouzsky mluvící lymfomová skupina testovala v rámci velké klinické studie fáze III režim R-CHOP, což je standardní režim CHOP s přidáním rituximabu. Režim R-CHOP se natolik osvědčil, že tato skupina jej nazvala novým zlatým standardem pro pacienty nevhodné pro vysokodávkované režimy, zakončené autologní transplantací. Srovnání výsledků režimů CHOP a R-CHOP uvádí **tabulka 3**.

Lze tedy konstatovat, že nejlepší standardní léčbou do roku 2002 pro pacienty nevhodné k vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací byl režim CHOP. V roce 2002 jsou za nejlepší dostupné standardy považovány režimy CHOP-14 s aplikací leukocytárních růstových faktorů anebo režim R-CHOP.

Vzhledem k jednoduchosti a nekomplikovanosti se celosvětově ujal dominantně režim R-CHOP, méně již CHOP-14.

V klinických studiích probíhá pak syntéza těchto režimů, R-CHOP-14 neboli podávání režimu CHOP ve 14denních intervalech, což umožní aplikace leukocytárních růstových faktorů po tomto režimu, a současná aplikace rituximabu.

Pohled na ekonomický rozměr těchto změn

Předchozí tabulky ilustrovaly vývoj účinnosti léčby. **Tabulka 4** uvádí náklady na jeden cyklus léčby jednoho pacienta.

Pokud tyto náklady vynásobíme počtem cyklů, dostaneme přehled nákladů na léčbu jednoho nemocného, jak se vyvíjel v posledních letech (**tabulka 5**). Z něj je patrné, že do roku 2000 bylo možné podat indukční léčbu za cenu, která se pohybovala mezi 30–40 tisíci, zatímco od roku 2002 se již cena této nejlepší dostupné léčby pohybuje kolem půl milionu korun a kombinace R-CHOP-14, případně zakončeného autologní transplantací se dostane na hodnotu přes jeden milion korun.

Tabulka 2 Výsledky studie German High-grade Lymphoma Study Group (GHGLSG) pro pacienty nevhodné k autologní transplantaci, přednesené na sjezdu Německé hematologické společnosti v Mnichově (14)

Celkem hodnoceno pacientů	Počet CR všichni n = 612	Počet CR LD norm. n = 336	Počet CR LD zvýšené n = 276
CHOP-21	63,2 %	75,3 %	48,6%
CHOEP-21	69,6 %	78,6 %	57,8 %
CHOP-14	77 %	82,7 %	70,4 %
CHOEP-14	73,2 %	76,7 %	62,7 %
	<i>p</i> = 0,05	<i>p</i> = 0,71	<i>p</i> = 0,03

Režim CHOP-14 je novým zlatým standardem pro tuto skupinu nemocných

Tabulka 3 Studie francouzsky mluvící skupiny pro studium starších pacientů s difúzním velkobuněčným lymfomem (8b)

	CR	Roční bezpříznakové přežití	Roční celkové přežití
CHOP (n = 197)	63 %	49 %	68 %
R-CHOP (n = 202)	76 %	68 %	83 %

Režim R-CHOP je podle francouzské skupiny novým zlatým standardem pro tuto skupinu nemocných

Tabulka 4 Chemoterapeutické režimy používané pro maligní lymfomy a ceny na jeden cyklus

Akronym Cytostatika	Dávka	Dny	Cena režimu pro pacienta o povrchu těla 1,8 m ²
COP			
Cyclophosphamid	400 mg/m ²	den 1–5	1 736 Kč
Vincristin	1,4 mg/m ²	den 1	
Prednison	40 mg/m ²	den 1–5	
CHOP-21			
Cyclophosphamid	750 mg/m ²	den 1	4 164 Kč
Doxorubicin	50 mg/m ²	den 1	
Vincristin	1,4 mg/m ²	den 1	
Prednison	100 mg/m ²	den 1–5	
CHOP-14			
CHOP + filgrastim (Neupogen) nebo liposomální filgrastim	480 µg celkem	průměrně 5x	4 164 + 21 769 = 25 933 Kč
R-CHOP			
CHOP + rituximab	375 mg/m ² (700 mg)	den 1	4 164 + 86 429 = 90 593 Kč

Léčba akutní leukemie alogenní transplantací, příklad kurativně léčené diagnózy 2

Alogenní transplantace je nejúčinnější léčbou pro pacienty s akutní leukemií. Pro ilustraci nákladů v tomto případě použijeme zahraniční údaje z ojedinelé práce, která se zabývá ekonomikou této léčby v Holandsku (35). Analyzovány byly údaje z let 1994–1999, kdy tuto léčbu podstoupilo 97 dospělých osob.

Průměrné náklady na jednoho transplantovaného pacienta štěpem z odebrané kostní dřeně (BMT) činily 98 334 EUR, na pacienta transplantovaného kostní dřeně od nepříbuzného HLA shodného dárce činily 151 754 EUR a na pacienta s transplantovanými hemopoetickými kmenovými buňkami získanými z periferní krve 98 777 EUR. Do těchto nákladů byly započteny náklady na identifikaci dárce, náklady na dvouleté sledování a náklady na pacienty, kteří nepodstoupili transplantaci, ač u nich byla plánována.

Kumulativní náklady na pacienty, kteří po transplantaci žili skutečně dva roky, činily 103 509 EUR pro pacienty s transplantovanou kostní dřeně od sourozenců, 173 587 EUR pro pacienty s transplantací kostní dřeně od HLA vhodného nepříbuzného dárce.

Nemoc, u níž chemoterapie dosahuje vysokého počtu léčebných odpovědí, ale zatím nemá kurativní potenciál – chronická B-lymfocytární leukemie

Chronická B-lymfocytární leukemie byla donedávna považována za homogenní jednotku. Teprve v posledních letech se objevily informace, které umožňují rozdělení pacientů s touto chorobou do více prognostických skupin. Dnes víme, že pro prognózu je zásadní, zda se jedná o lymfocyt, u něhož proběhla či neproběhla mutace těžkého řetězce imunoglobulinu. Zásadní vliv na prognózu mají také cytogenetické aberace. Víme, že u případů s unmutated B-CLL se objevují nepříznivé mutace v průběhu nemoci podstatně častěji než u případů s mutated B-CLL.

Předchozí klinické studie však zatím toto v plánování léčby nezohledňovaly, a proto ani v přehledu léčebných postupů neuvádíme žádnou stratifikaci.

Prvním standardním postupem pro tuto nemoc byla léčba chlorambucilem, příkladně režim COP. Chemoterapie s doxorubicinem, CHOP nebo i takzvaný CLL-CHOP s 50% dávkou doxorubicinu zvýšil počet léčebných odpovědí a jejich trvání.

Tabulka 5 Vývoj léčby difuzního velkobuněčného maligního lymfomu

Rok	Léčba	Náklady na 1 cyklus	Náklady na plánovanou léčbu
1970	8x COP	1 736 Kč	13 888 Kč
1980	8x CHOP	4 163 Kč	33 304 Kč
2002	6x CHOP–14 s aplikací filgrastimu	25 933 Kč	155 598 Kč
2002	6x R-CHOP	90 593 Kč	543 558 Kč

Další zvýšení léčebných odpovědí přinesla adenosinová analoga a z nich nejvíce používaný fludarabin.

Fludarabin byl srovnáván s předchozími standardními postupy ve dvou velkých studiích. V jedné byl srovnáván s chlorambucilem (USA), ve druhé s režimem CHOP a CAP (Francie). Byl zjištěn vyšší počet léčebných odpovědí a delší remise u pacientů léčených fludarabinem.

Medián přežití se však významně nezměnil. Musíme ale uvést, že nemocní randomizovaní do větve s iniciální léčbou chlorambucilem nebo režimem CHOP či CAP byli při relapsu či progresi léčení fludarabinem v rámci léčby druhé linie. To znamená, že pacienti obou skupin se ve svém životě s fludarabinem setkali. Proto nedosažení rozdílu v mediánu přežití nelze interpretovat tak, že fludarabin nemá vliv na celkovou délku přežití, ale jen tak, že zařazení fludarabinu do první linie léčby nevede oproti jeho pozdějšímu použití, při selhání jiné formy léčby, k prodloužení přežití.

Informaci o vlivu novějších léčebných postupů lze získat z křivek přežití pacientů léčených v jednotlivých letech. Z nich je vidět postupné zlepšování výsledků léčby.

Na základě těchto studií lze říci, že v roce 2000 představovala iniciální léčba fludarabinem nejlepší známou standardní léčbu, neboť dosahuje většího počtu léčebných odpovědí než dříve používané léčebné postupy, dosažené remise jsou významně delší a z křivek prokazujících prodloužení přežití v posledních letech se usuzuje na to, že začlenění fludarabinu do léčby přece jenom k prodloužení života vede.

Z etických důvodů autoři ani jedné studie nesestavili plán klinické studie tak, aby jedna skupina byla léčena fludarabinem, zatímco druhá skupina byla až do smrti léčena zbývajícími cytostatiky s vyloučením adenosinových analog pro léčbu relapsů.

Tabulka 6 Výsledky studie CLL-4. Randomizovaná studie fáze III, srovnávající fludarabin v monoterapii a kombinaci fludarabinu s cyclophosphamidem s fludarabinem a cyclophosphamidem (13). Do studie bylo zahrnuto 271 a vyhodnoceno do srpna 2002 celkem 178 pacientů následujícího rozložení: Binet C 35,4 %, Binet B 57,9 %, Binet A 8,4 %

	Fludarabin 25 mg/m ² i. v. 1.–5. den		Fludarabin 25 mg/m ² i. v. 1.–3. den, cyclophosphamid 250 mg/m ² i. v. 1.–3.den.		p
CR	9	14,5 %	18	31,6 %	0,026
PR	43	69,4 %	34	60,4 %	
ORR	52	83,9 %	52	91,2 %	0,227
NR	10	16,1 %	5	8,8 %	0,227

Fludarabin + cyclophosphamid – nový základní blok pro léčbu B-CLL

Vysvětlivky: CR – kompletní remise, PR – parciální remise, ORR – celkový počet remisí, NR – bez remise

V současnosti, od roku 2002, považuje German-CLL Study Group (GB-CLLSG) za nejlepší dostupnou standardní léčbu pro nově diagnostikované pacienty režim FC – fludarabin a cyclophosphamid. Vedou ji k tomu následující výsledky, uvedené v **tabulce 6**.

Současný vývoj tedy směřuje od monoterapie fludarabinem ke kombinované léčbě režimy obsahujícími fludarabin a další cytostatikum či cytostatika a monoklonální protilátky. Tyto postupy dosahují podle fáze II klinických studií až 50 % CR a signifikantní počet molekulárních CR. Postremisní léčba s alemtuzumabem má potenciál eradikovat zbytkovou nemoc.

Z těchto poznatků vychází další studie německé CLL skupiny testující jejich současný slabý standard – fludarabin s cyclophosphamidem (FC) s režimem doplněným o rituximab (R) s nadějí, že FC-R by mohl být novým standardem, který nahradí standard dosavadní. Tento léčebný postup však opět výrazně zvýší náklady. Na tento nový, velmi perspektivní režim, uvedený v **tabulce 7** dole, upozorňujeme již nyní, aby se s ním seznámili nejen odborní lékaři, ale hlavně osoby činné ve zdravotní politice. Podle první zprávy z MD Anderson Cancer Center dosahuje tento kombinovaný režim vysokého počtu molekulárních remisí (**tabulka 7**).

Jednotlivé chemoterapeutické režimy, které byly či jsou považovány za standardní postupy, uvádí **tabulka 8**. Počet cyklů se samozřejmě odvíjí od snášenlivosti a léčebného účinku, v tabulce však uvádíme maximální počet cyklů pro zjednodušení ekonomické kalkulace.

Tabulka 9 informuje o tom, jak se zlepšují výsledky léčby a zároveň mění náklady na léčbu. Na rozdíl od difuzního velkobuněčného B-lymfomu, který má bez léčby poměrně krátké přežití, řádově v měsících, mají pacienti s chronickou lymfatickou leukémií medián přežití kolem 10 let. Z toho

Tabulka 7 Výsledky kombinované léčby (fludarabin, cyclophosphamid a rituximab) u pacientů s chronickou lymfatickou leukémií. Do studie National Cancer Center bylo začleněno celkem 135 pacientů. Pozitivních výsledků bylo dosaženo u 55 % pacientů refrakterních na monoterapii fludarabinem (23)

Lék	Dávka mg/m ²	Dny v 1. cyklu	Dny ve 2.–6. cyklu
Rituximab	375–500	1	1
Fludarabin	25	2–4	1–3
Cyclophosphamid	250	2–4	1–3
Léčebná odpověď	Počet pacientů s odpovědí	Vyjádření odpovědi	
CR	90	67 %	
Modulární PR	20	15 %	
PR	18	13 %	
Bez odpovědi	5	4 %	
Časné úmrtí	2	2 %	

důvodu je možné získat informaci o vlivu nové léčby na medián přežití až po tolika letech sledování, kolik činí medián přežití skupiny s kratším přežitím. Pak lze konstatovat, že tato skupina již dosáhla mediánu přežití, zatímco druhá ještě ne, což znamená, že bude delší. Proto se u této diagnózy s dlouhým mediánem přežití často používá v argumentaci o vhodnosti nového léčebného postupu počet kompletních remisí či počet celkových léčebných odpovědí, jak uvádí **tabulka 9**.

Příklad vývoje léčebných postupů u málo chemosenzitivních nádorů – karcinomu tlustého střeva

Pro kurabilitu karcinomu střeva je zásadní jeho zastižení v časném stadiu, kdy chirurgický zákrok má možnost pacienta vyléčit. Pokud je nádor zastižen v diseminovaném stadiu, není již

Tabulka 8 Režimy používané pro léčbu CLL

Akronym režimu	Dávky	Dny	Náklady na cyklus	Náklady na první indukci
Chlorambucil 8 měsíců	0,4–0,8 mg/kg, průměrně 0,5 mg/kg	1x za 14 dní	2,2 Kč/kg, tj. 176 Kč/80 kg	37,4 Kč/kg, tj. 2 776 Kč/80 kg
CHOP, 8x		interval 21 dní	4 163 Kč	33 304 Kč
CLL-CHOP 8x, CHOP s 50% dávku doxorubicinu	25 mg/m ² adriamycinu místo 50	jako CHOP	2 655 Kč	21 240 Kč
Fludarabin 6 cyklů	25 mg/m ²	1–5	28 463 Kč	170 775 Kč
FC 6 cyklů			17 550 Kč	105 300 Kč
Fludarabin	25 mg/m ² i. v.	1–3		
Cyclophosphamid	250 mg/m ² i. v.	1–3		
FCM-1 Montserrat 4 cykly			18 233 Kč	72 932 Kč
Fludarabin	25 mg/m ² i. v.	den 1–3		
Cyclophosphamid	600 mg/m ² i. v.	den 1		
Mitoxantron	8 mg/m ² i. v.	den 1		
FCM-2 Montserrat 4 cykly			18 038 Kč	72 154 Kč
Fludarabin	25 mg/m ² i. v.	den 1–3		
Cyclophosphamid	200 mg/m ² i. v.	den 1		
Mitoxantron	6 mg/m ² i. v.	den 1		
FC-R (dle GB-CLLSG) maximálně 6 cyklů			1. cyklus 17 550 Kč, 2. cyklus	
Fludarabin	25 mg/m ² i. v.	den 1–3	132 120 Kč,	
Cyclophosphamid	250 mg/m ² i. v.	den 1–3		
Rituximab	1. cyklus 0 2. cyklus 500 mg/m ² 3.–6. cyklus 750 mg/m ²	den 1	3.–6. cyklus 189 405 Kč	907 290 Kč

Tabulka 9 Vývoj názorů na optimální léčbu B-CLL a náklady na první indukční léčbu

Rok	Léčba	CR	Molekulární CR	Náklady na první indukční léčbu
1980	Chlorambucil	do 5 %	ne	37,4 Kč/kg, tj. 2 776 Kč/80 kg
1970	COP 8x	10–20 %	ne	13 888 Kč
1980	CHOP 8x	15 %	ne	33 304 Kč
1990	Fludarabin	25–40 %	anekdotární	170 775 Kč
2000	Fludarabin a cyclophosphamid	40–50 %	časté	105 300 Kč
	Fludarabin, mitoxantron, cyclophosphamid			72 932 Kč
2002	Fludarabin, cyclophosphamid a rituximab		velmi časté	907 290 Kč
	Vysokodávkované chemoterapie s alo- nebo autologní transplantací	70–80 %	časté	

kurativní operace možná a jedinou možností, jak prodloužit život pacienta, je chemoterapie. Nádor tlustého střeva je však na cytostatika poměrně rezistentní, takže počet léčebných odpovědí je podstatně menší než u předchozích diagnóz a co je podstatné, zásadně kratší je také medián přežití. Základním režimem bylo podávání 5-fluorouracilu s leukovorinem. Novějšími léky pro tuto nemoc jsou irinotecan, oxaliplatin a capecitabin (Xeloda).

Přehled výsledků léčby uvádí **tabulka 10**. Tabulka obsahuje nejčastěji používané režimy a uvádí nejdůležitější výsledky léčby, počet léčebných odpovědí a medián přežití. Z tabulek je zřejmé, že i přes intenzivní a nákladnou léčbu se medián přežití těchto nemocných pohybuje řádově v měsících a dosahuje maximálně 21 měsíců. Je však nutné se zmínit o možnostech dosažení kompletní remise (asi 4–6 %) při

Tabulka 10 Vývoj systémových léčebných postupů u pacientů s diseminovaným nádorem tlustého střeva

Léčebný režim (akronym) a cytostatika	Medián přežití (měsíce)	Léčebná odpověď (RR)	Počet pacientů (n)	Citace	Cena za 6 cyklů
Symptomatická terapie	8		430	Simmonds, 2000	
	5		226	O'Connel, 1989	
5-FUFA bolus: 5-fluorouracil + leukovorin, Mayo Clinic protokol 6 cyklů	13,3	15,5 %	303	Hoff, 2001	9 030 Kč
5-FUFA bolus Roswell Park 6 cyklů	12,6	21 %	226	Saltz, 2000	
5-FUFA i. v. kontinuální infuze de Gramont	10,7		179	Buroker, 1994	
	12–14	RR = 33 % CR = 0		de Gramont, 1997	21 168 Kč
	14	RR = 22 % CR = 0	210	Douillard, 2000	
Raltitrexed 1x á 21 dní 6x	10	RR = 19 % CR = 0	222	Cunnigham, 1996	121 468 Kč
Capecitabin den 1–14 á 22 dní 6x	12,9	RR = 26 % CR = 0 %	301	Twelves, 2002	52 500 Kč
	12,5	RR = 24,8 %	302	Hoff, 2001	
Camptothecin monoterapie 6x	12,6	RR = 38 %	226	Saltz, 2000	
Oxaliplatina monoterapie 6x		RR = 24 %		Becouarn, 1998	
FOLFRI: 5-fluorouracil, leukovorin, irinotecan, CPT-11/de Gramont	17,4	RR = 49 %, CR = 4 %	199	Douillard, 2000	170 232 Kč
FOLFOX: 5-fluorouracil, leukovorin, oxaliplatina	14,8	RR = 39 %	231	Saltz, 2000	175 867 Kč
	16,2	RR = 51 %	420	de Gramont, 2000	
	19,4	RR = 55 %	100	Giacchetti, 2000	
TOMOX I. linie: raltitrexed, oxaliplatina	14,6	RR = 62 %	63	Douillard, 2000	322 577 Kč
		RR = 54 %, CR = 1,5 %	69	Seitz, 2002	
TOMOX II. linie u FU rezistentních	>11	RR = 33 %	36	Scheithauer, 2001	
XELOX: capecitabin + oxaliplatina	19,5	RR = 55 %	96	Sastre, 2002	238 909 Kč
XELIRI: capecitabin, irinotecan		RR = 43 %	36	Kerr, 2002	244 836 Kč

použití novějších cytostatik. Zásadní rozdíl v mediánu přežití je pak v souboru pacientů primárně inoperabilních, kteří po chemoterapii FOLFRI či FOLFOX dosáhnou velmi dobré léčebné odpovědi s důsledkem následné operability onemocnění (downstaging). U této skupiny pacientů s metastatickým onemocněním se uvádí po úspěšné operaci 5leté přežití u 30 %. Problémem je však předem stanovit, který pacient bude, či nebude na danou chemoterapii reagovat. Složení těchto režimů obsahují **tabulky 11–20**. V **tabulkách 21–25** uvádíme výsledky randomizovaných studií se stručnou citací uvedenou nad tabulkou. Faktem je, že zvýšený počet léčebných odpovědí se podstatně méně projevuje v délce přežití, než by se očekávalo.

Příklad málo chemosenzitivního nádoru – nemalobuněčný plicní karcinom

Nemalobuněčný plicní karcinom je nádor, který lze vyléčit operací, pokud je zastižen v počátečním stadiu, průběh nemoci je však jen málo ovlivněn chemoterapií. Z toho důvodu není adjuvantní léčba standardně doporučována pro všechny nemocné po operaci.

Výsledky chemoterapie jsou z hlediska léčebných odpovědí i vlivu na celkové přežití velmi neuspokojivé. Chemoterapie u pacientů s dočasnou chemosenzitivitou dočasně zlepšuje kvalitu jejich života. Avšak ani s pomocí nejnovějších cyto-

Tabulka 11 Režim 5-FUFA dle Mayo Clinic

Cytostatikum	Dávka	Den podání	Interval mezi cykly	Náklady na 1 cyklus
5-fluorouracil	425 mg/m ² bolus + 600 mg/m ² kont. inf. 22 hod.	1–5	15 dní	1 505 Kč
Acidum folicum (leukovorin)	20 mg/m ²	1–5		

Tabulka 12 Režim 5-FUFA kontinuální infuze – de Gramont

Cytostatikum	Dávka	Den podání	Interval mezi cykly	Náklady na 1 cyklus
5-fluorouracil	400 mg/m ² bolus + 600 mg/m ² kont. inf. 22 hod.	1–2	15 dní	3 528 Kč
Acidum folicum (leukovorin)	200 mg/m ²	1–2		

Tabulka 13 Režim FOLFRI

Cytostatikum	Dávka	Den podání	Interval mezi cykly	Náklady na 1 cyklus
5-fluorouracil	400 mg/m ² bolus + 600 mg/m ² kont. inf. 22 hod.	1–2	15 dní	28 372 Kč
Acidum folicum (leukovorin)	200 mg/m ²	1–2		
Oxaliplatina	180 mg/m ²	1		

Tabulka 14 Režim FOLFOX

Cytostatikum	Dávka	Den podání	Interval mezi cykly	Náklady na 1 cyklus
5-fluorouracil	400 mg/m ² bolus + 600 mg/m ² kont. inf. 22 hod.	1–2	15 dní	25 444–
Acidum folicum (leukovorin)	200 mg/m ²	1–2		29 311 Kč
Oxaliplatina	85–100 mg/m ²	1		

statických postupů se medián přežití těchto nemocných neprodloužil přes 1 rok. Výsledky léčby a náklady na ni uvádí **tabulka 26**.

Cílená léčba – targeted therapy – představuje další až řádový nárůst cen

Uvedené tabulky ilustrují změny v nákladech na cytostatika a zachycují změnu v nákladech na léčbu pouze u jedné monoklonální protilátky, ač se jich do praxe již dostává více a více. Léta 1950–2000 lze označit za dobu objevování nových cytostatik a jejich zavádění do léčby. Cílem cytostatik je poškodit nukleové kyseliny a genetickou informaci maligní buňky. Po roce 2000 se začíná prudce rozvíjet oblast takzvané cílené léčby (targeted therapy v anglické literatuře).

Cílená léčba je charakterizována dvěma skupinami účinných protinádorových léčiv:

- monoklonální protilátky
- malé molekuly blokující určité regulační enzymy

Cílená léčba vychází z pokroku v oblasti molekulární biologie, která odkrývá molekulární odchylky, jež vedou k nádorovému růstu. Maligní buňky se často liší od buněk fyziologických přítomností patologické regulační bílkoviny, enzymu či regulační cesty. Tyto overexprimované či přímo patologické regulační cesty podmiňují nádorový růst. Definice těchto regulačních jednotek je velkou výzvou farmaceutickému průmyslu, který intenzivně hledá látky, jimiž je možné tyto pro nádorové bujení důležité regulační cesty zablokovat.

Zablokování patologické regulační cesty je možné dosáhnout s pomocí monoklonální protilátky, která je zaměřená na tuto strukturu, nebo naopak pomocí malé molekuly (small drugs), která tento regulační pochod zablokuje.

Oblast cílené léčby (targeted therapy) se rozvíjí mnohem rychleji, než jsme si představovali. V roce 2005 je již zřetelné, že maligní růst buňky je obvykle spojen s patologicky zvýšenou expresí více důležitých regulačních molekul. Současný molekulární výzkum se soustředí na odhalování těchto metabolických odlišností – na identifikaci molekul, většinou enzymů, které jsou v maligní buňce mnohem více aktivní než v nenádorových buňkách a které se výraznou měrou podílejí na maligním růstu. Poté, co se podaří tuto molekulu identifikovat,

následuje krátké období intenzivního farmaceutického výzkumu s cílem najít látku, která tuto zvýšeně aktivní regulační cestu zablokuje.

Zatím futuristickou představou je, že poté, co bylo diagnostikováno nádorové onemocnění, proběhne analýza patologické buňky, jež ozřejmí, které regulační cesty jsou v tomto typu nádoru zvýšeně aktivní. Podle výsledků těchto testů se zvolí kombinovaná léčba dvěma až třemi léky z této skupiny a jejich kombinace nádor vyléčí.

Domníváme se však, že tento molekulárně biologický výzkum nádorových buněk se tak urychlil, že uvedená představa – analýzy maligní buňky, zjištění patologicky zvýšených regulačních cest a podání vhodné kombinace cílených blokátorů – je reálná do konce tohoto desetiletí. Problém, který by měli řešit politici a ministerstvo zdravotnictví, je však filozoficko-ekonomický. Léčba jedním typem léku z této nové skupiny (cílené léčby) se dnes pohybuje v cenách kolem 1 milionu korun za kompletní léčebný cyklus. Vzhledem k tomu, že výzkum těchto cílených léků je nákladný, nelze očekávat výrazné zlevňování. Pokud se bude v budoucnu používat jejich kombinace, je nutno tuto sumu vynásobit počtem použitých léků.

Do uvedené kategorie cílené léčby patří monoklonální protilátky, z nichž uvádíme ve výpočtech jen cenu rituximabu (Mabthera). Patří tam však četné jiné. V oblasti solidních tumorů je standardně používán u karcinomu prsu trastuzumab (Herceptin). Nově je registrována protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru bevacizumab (Avastin). Tento lék se osvědčil v paliativní léčbě karcinomu tlustého střeva i karcinomu ledvin. Bevacizumab sice také nevyлéčí generalizované onemocnění, ale prodlouží medián přežití. Podle toho, co všechno nyní víme, je pravděpodobná cena 105 Kč za 1 mg bevacizumabu jakožto konečná nákladová cena pro plátce péče. Dávkování bevacizumabu je 5 mg na 1 kg, počítáme průměrnou spotřebu pro ženu 300 mg/dávka a pro muže 400 mg/dávka a je podáván 1x za 14 dní a medián trvání léčby (do progresu onemocnění) je u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem v 1. linii (registrovaná indikace) 10 měsíců. Za těchto pravidel by stála léčba průměrně 730 000 Kč.

Podobné náklady jsou spojeny s novým excelentním lékem pro mnohočetný myelom, který opět rušivě zasahuje na zásadních regulačních cestách plazmatických buněk (proteazomu). Tento lék sice také tuto chorobu nevyлéčí, ale dosahuje delších léčebných

Tabulka 15 Režim Xeloda

Cytostatikum	Dávka	Den podání	Interval mezi cykly	Náklady na 1 cyklus
Capecitabin	2 500 mg/den	1.–14.	22 dní	8 750 Kč

Tabulka 16 Režim Tomudex

Cytostatikum	Dávka	Den podání	Interval mezi cykly	Náklady na 1 cyklus
Raltitrexed	3 mg/m ²	1	21 dní	20 244 Kč

Tabulka 17 Režim TOMOX

Cytostatikum	Dávka	Den podání	Interval mezi cykly	Náklady na 1 cyklus
Raltitrexed	3 mg/m ²	1	22 dní	53 763 Kč
Oxaliplatina	130 mg/m ²	1		

Tabulka 18 Režim XELOX

Cytostatikum	Dávka	Den podání	Interval mezi cykly	Náklady na 1 cyklus
Capecitabin	1 000 mg/m ²	1–14	22 dní	39 818 Kč
Oxaliplatina	130 mg/m ²	1		

Tabulka 19 Režim XELIRI

Cytostatikum	Dávka	Den podání	Interval mezi cykly	Náklady na 1 cyklus
Capecitabin	1 000 mg/m ²	1–14	22 dní	40 806 Kč
Irinotecan (CPT-11)	250 mg/m ²	1		

Tabulka 20 Srovnání režimů XELIRI a XELOX, Grothey, ESMO, 2002, Abstr. 258

	XELIRI Capecitabin + irinotecan	Capecitabin + oxaliplatina
OR	37,8 %	44, 8 %
SD	45,9 %	44,7 %
TTP (time to progression)	6 měsíců	5,7 měsíců
Náklady na léčbu	244 836 Kč	238 908 Kč
Náklady na 1 měsíc bez progresu	40 806 Kč	41 919 Kč

Tabulka 21 Srovnání režimu irinotecan + 5-FUFA vs 5-FUFA 1 v rámci léčby první linie – příklad výpočtu v rámci cost-benefit analýzy (11)

	FOLFIRI: irinotecan + 5-FUFA (n = 169)	5-FUFA (n = 169)
OR	41 %	23 %
CR	4 %	0
Trvání OR + SD	8,6 %	6,2
Medián TTP	6,7 %	4,4
Medián přežití	16,8 měsíce	14 měsíců
Jednoroční přežití	69 %	59 %
Náklady	170 232	46 710
Náklady na prodloužení mediánu o 1 měsíc = 44 115 Kč		

Tabulka 22 Hodnocení přínosu camptothecinu (27)

	Camptothecin + FUFA (n = 232)	5-FUFA (n = 226)
OR	39 %	21 %
Trvání OR + SD	8,6 měsíce	6,2 měsíce
Medián TTP	7,0 měsíce	4,3 měsíce
Medián přežití	14,8 měsíce	12,6 měsíce

Tabulka 23 Zhodnocení přínosu oxaliplatinu (Grothey, ASCO 2002, abstr. 512)

	FOLFOX: FUFA + oxaliplatin (n = 114)	5-FUFA (n = 124)
OR	48,3 %	22,6 %
CR	8,6 %	0
Trvání OR + SD	8,6 měsíce	6,2 měsíce
Medián TTP	7,9 měsíce	5,3 měsíce
Medián přežití	21,4 měsíce	16,1 měsíce
Jednoroční přežití	69 %	59 %
Náklady na léčbu	175 867	46 710
Náklady na prodloužení přežití o 5,3 měsíce = 129 157, na měsíc 24 369 Kč		

odpovědí, a vede tak k prodloužení života. Pokud se podíváme na nákladovou stránku této léčby, kdy výpočet ceny léčby bortezomibem (Velcade) vychází z aktuální úhrady podle vyhlášky MZ a číselníku VZP, tedy 36 000 Kč/balení, a podle výsledků klinických studií počítáme na pacienta průměrně 5,5 cyklu, tedy 22 balení – výsledná cena léčby (včetně DPH!!!) je pak 22 x 36 000 = 792 000 Kč. Bez DPH asi 754 000 Kč. Ve fázi výzkumu jsou další léky ze skupiny blokátorů proteazomu, které mají být ještě účinnější.

Do skupiny zvané small drugs dále patří léky blokující receptor pro epidermální růstový faktor – gefitinib a erlotinib. Epidermální růstový faktor a receptor pro tento faktor představují jeden z důležitých regulačních systémů. Fyziologicky slouží tato regulační cesta k tomu, aby se výstelka sliznic či žláz obnovovala tak, jak je potřeba. Z výstelky sliznic a žláz (epitelu) však velmi často vznikají maligní tumory. Při zkoumání těchto nádorů bylo zjištěno, že mnohé tyto nádory mají oproti zdravým buňkám pozměněnu (mutovanu) část tohoto receptoru. Tato pronádorová mutace způsobuje, že epidermální růstový faktor se na tento mutovaný receptor naváže pevněji a na delší dobu, což znamená, že stimulační signály k růstu jsou vysílány do jádra po delší dobu, než je tomu v případě normální buňky. Výsledkem této dlouhodobější stimulace je pak nádorový růst.

V letech 2004/2005 se do klinického použití dostávají jak dvě malé molekuly, gefitinib (Tarceva) a erlotinib (Iressa), tak i monoklonální protilátka proti struktuře této signální cesty, cetuximab (Erbix). Gefitinib i erlotinib účinněji blokují mutované než nemutované receptory. První klinické úspěchy těchto léků byly popsány u plicního karcinomu. Obvyklá dávka cetuximabu je 1 800 mg, což při úhradě 6 792 Kč/100 mg ampulku činí 122 256 Kč na jednu dávku, která se podává v měsíčním intervalu. Průměrné trvání léčby do progresu je u pokročilých a předlécených nemocných 6 měsíců, takže průměrné náklady na jednu kúru činí 733 536 Kč. V celkových nákladech je též zahrnuta marže pro distributora, lékárnou a 5% DPH.

Pokud tento vývoj ekonomicky zobecníme, vidíme, že na počátku dráhy cytostatik se náklady na jeden léčebný cyklus pohybovaly řádově v tisících, při použití nejnovějších cytostatik se náklady přibližně zdesetinásobily, tedy na ceny řádově v desetitisících, zapojení léčiv ze skupiny cílené léčby však opět zdesetinásobilo náklady. Obecně lze stav charakterizovat exponenciální závislostí mezi náklady na léčbu a jejími výsledky.

Pohled na zvyšující se náklady na léčbu jednoho pacienta z hlediska financování zdravotní péče

Cílem výše uvedených tabulek bylo exaktně ukázat, jak prudce stoupají náklady na jednotlivé léčebné postupy a jak pomalu se zvyšuje účinnost léčby. V postatě lze říci, že posledních 10 let se náklady na optimální léčbu zvýšily minimálně

10x. Tyto změny je nutno vztáhnout na ukazatel změny ekonomického potenciálu země, kterým je například hrubý národní produkt. Za optimální meziroční nárůst hrubého národního produktu se považuje 3–5 %, v mnoha zemích je však nárůst nižší. Indiciální léčba velkobuněčného lymfomu se dala dříve pořídit do 50 000, nyní přesahuje půl milionu. Tyto změny jsou sledovatelné u všech uvedených diagnóz. Dříve se pořídila optimální paliativní léčba kolorektálního karcinomu režimem s 5-fluorouracilem a kyselinou listovou do 10 000, dnes lze za léčbu ve stejné indikaci vydat při použití kombinace cytostatik a bevacizumabu téměř 1 000 000 Kč. Podobné relace platí i pro nádory plic.

Všechny země EU nyní hledají odpověď na otázku, jak dále upravovat systém zdravotnictví založený na principu solidarity, neboť nárůst nákladů na možnou zdravotní péči je mnohem rychlejší než nárůst hrubého národního produktu.

Řešení použité v USA

Zdravotnictví v USA neuznávalo nikdy princip solidarity, takže z jejich pohledu je problém vyřešen. Pacient je léčen pouze do té částky, na kterou má sjednáno zdravotní pojištění, pak jeho léčba buď končí, anebo si další léčbu platí hotově. Výjimkou je, když je pacient zařazen do klinické studie, kde je léčba hrazena z jiných zdrojů.

Přístup v rámci evropského zdravotnictví

Evropské zdravotnictví uznává již od konce první světové války princip solidarity. V nedávných letech nebylo až zase tak velkým problémem poskytovat všem pojištěným občanům nejlepší známou léčbu. V posledních několika letech, při

enormním nárůstem nákladů na léčbu, se to však problémem stalo a je nutno jej řešit. Řešení hledá nejen Česká republika, ale v podstatě všechny země EU. Země EU nehodlají opustit princip solidarity.

Opuštění principu solidarity by podle názoru odborníků z EU znamenalo politický obrat směrem k méně stabilní společnosti. Proto se všechny země EU snaží najít takový systém financování zdravotnictví, který by umožnil maximální zachování tohoto systému. Nezodpovězenou otázkou je, zda je to vůbec možné.

Možná řešení

Vzhledem k tomu, že suma peněz, kterou je možno vynaložit za léčbu maligních chorob, se v posledních 15 letech zvýšila o 1–2 řády, je nutné hledat a diskutovat filozoficko-politicko-ekonomické řešení. Domníváme se, že existují následující možnosti, jak řešit tuto situaci.

Tabulka 24 Porovnání 5-FUFA a 5-FUFA + oxaliplatinu (10)

	5-FUFA + oxaliplatinu (n = 114)	5-FUFA (n = 124)
OR	50,7 %	22,3 %
CR		
Trvání OR + SD	9,0 měsíce	6,2 měsíce
Medián TTP	7,9 měsíce	5,3 měsíce
Medián přežití	16,2 měsíce	14,7 měsíce
Jednoroční přežití	69 %	59
	175 867	46 710

Náklady na prodloužení mediánu přežití o 2,5 měsíce = 129 157 Kč (51 663 Kč za prodloužení o 1 měsíc)

Tabulka 25 Léčebné postupy u pacientů s NSCLC – výsledky chemoterapeutických paliativních postupů u neoperabilních nemocných karcinomem plic

Léčebný režim (akronym) + počet cyklů	Medián přežití – měsíce, počet hodnocených pacientů (n)	První autor a rok publikace	Cena za uvedený počet cyklů
Gemcitabin + cisplatina/6 cyklů	8,1 (288)	Schiller, 2002	7 239 Kč
Paclitaxel + carboplatina 1x týdně/9 cyklů	8,1 (290)	Schiller, 2002	93 054 Kč
Vinorelbin + cisplatina/6 cyklů	8,9 (102)	Zemanova, 2002	77 262 Kč
Docetaxel + cisplatina/4 cykly	7,4 (289)	Schiller, 2002	143 848 Kč
Gemcitabin + carboplatina/6 cyklů	10,2 (212)	Rudd, 2002	16 752 Kč
Etoposid + carboplatina/4–6 cyklů	4–6	Pass, 1996	19 800–29 700 Kč
Ifosfamid + carboplatina + etoposid/6 cyklů	6–7	Pass, 1996	55 554 Kč

Tabulka 26 Jednotlivé léčebné režimy

Cytostatikum	Dávka	Den podání	Interval mezi cykly	Náklady na 1 cyklus
Gemcitabin	1,2 g/m ²	1, 8	21 dnů	1 207 Kč
Cisplatina	80 mg/m ²	1	21 dnů	
Paclitaxel	30 mg/m ²	1	7 dnů	10 339 Kč
Carboplatina	400 mg/m ²	1	7 dnů	
Vinorelbin	30 mg/m ²	1, 8	21 dnů	12 877 Kč
Cisplatina	80 mg/m ²	1	21 dnů	
Docetaxel	75 mg/m ²	1	21 dnů	35 962 Kč
Carboplatina	400 mg/m ²	1	21 dnů	

Tabulka 27 Jednotlivé léčebné režimy

Cytostatikum	Dávka	Den podání	Interval mezi cykly	Náklady na 1 cyklus
Gemcitabin	1,2 mg/m ²	1	21 dnů	2 792 Kč
Carboplatina	400 mg/m ²	1	21 dnů	
Vinorelbin	25 mg/m ²	1, 8	21 dnů	12 526 Kč
Carboplatina	400 mg/m ²	1	21 dnů	
Etoposid	80 mg/m ²	1, 2, 3, 4, 5	21 dnů	4 950 Kč
Carboplatina	400 mg/m ²	1	21 dnů	
Ifosfamid	2 g/m ²	1	28 dnů	9 259 Kč
Carboplatina	300 mg/m ²	1	28 dnů	
Etoposid	50 mg p.o.	1–14	28 dnů	

Politické akceptování exponenciálního růstu cen léků a nereálnost hrazení maximální léčby pro všechny nemocné

Pokud by byla politická vůle veřejně přiznat, že náklady na léčbu maligních chorob se zvýšily v posledních 10–15 letech ze sumy řádově v desetitisících na sumy řádově v milionech korun a že není možné ze zdravotního pojištění uhradit všem nemocným maximální léčbu, pak by jedním z možných řešení bylo definovat vedle nejlepší známé léčby (golden standard) také optimální standardní léčbu pro danou společnost (silver standard). Tato léčba by byla v dané společnosti ekonomicky realizovatelná, nebyla by však absolutně nejúčinnější. Principem rozhodování by zde musela být teze, že za uzdravení a prodloužení života je ochoten zdravotnický systém země vydat určitou maximální částku, kterou nelze překročit, a že léčebné postupy, které tuto definovanou částku překračují, nebudou ze základního zdravotního pojištění prováděny. Z našeho pohledu by to byl asi optimální postup. Zatím jsme však neslyšeli, že by politické vedení či zástupci ministerstva prohlásili, že maximální částka, kterou může zdravotnický systém utratit za prodloužení života o 1 rok, je tolik a tolik Kč... A ptáme se, jaká by tato částka měla být? Zkuste odpovědět formou dopisu redakci.

Zavedení nejnovějších léků do spektra léčebných postupů – ale s omezením jejich podání na vyjmenovaná centra a limitovaný počet nemocných

Toto je pragmatické řešení a je proveditelné v současnosti a možná i v několika dalších letech. Z dlouhodobého hlediska však nepředstavuje řešení dostačující. Principem je skutečnost, že nový lék prodlouží medián přežití o určitý čas, ale z pohledu na jednotlivé případy pomůže někomu více a jinému méně. Z toho pak plyne snaha podat drahé léky pouze nemocným osobám s teoretickou nadějí na nejvýraznější účinek. Prostředkem, jak toho dosáhnout, je omezit podávání drahých léků na největší centra a omezit i celkový počet pacientů, kteří mohou být těmito léky léčeni. Aby tíže zodpovědnosti nebyla pouze na jednom lékaři, vznikají indikační komise, které rozhodují, který člověk (pacient) dostane více účinnou a který člověk méně účinnou léčbu. Toto řešení je asi jediné, které je za uvedené politické i odborné situace realizovatelné. Aby se rozhodování o podání, či nepodání co nejvíce blížilo optimu, vydávají výbory České onkologické společnosti i České hematologické společnosti svoje metodické pokyny a léčebná doporučení pro léčbu maligních chorob. Česká onkologická společnost již vydala reedici těchto doporučení a připravuje

třetí. Dostupná jsou na internetové adrese www.linkos.cz a lze je případně získat od předsedy České onkologické společnosti.

Domníváme se, že při explozi drahých léků ze skupiny targeted therapy však toto řešení, které omezuje výdaje peněz za ty nejdražší léky, nebude dostačující, byť ještě několik let může tento systém rozdělování financí dobře fungovat. Opět dochází k situaci, že lék by pomohl více lidem, než kolik jej nakonec dostane. A opět tu máme rozhodování o tom, komu se tato léčba podá. S tímto rozhodováním se pojí stejná rizika, jako nese komise rozhodující o rozdělení milionové státní zakázky.

Problémem omezení léčby drahými léky na definovaná centra jsou také rozdíly v incidenci jednotlivých diagnóz. Snáze je to realizovatelné u méně častých maligních diagnóz (hematologické nemoci), hůře realizovatelné u maligních diagnóz s vysokou incidencí (kolorektální karcinom, karcinom plic, karcinom prsu, karcinom ledviny).

Při velkém nárůstu počtu léků ze skupiny cílené léčby a schválení jejich podání velmi malému počtu nemocných není ani tento systém dostačující na delší dobu.

Částečné či úplné opuštění principu solidarity

Opuštění principu solidarity a akceptování principů zdravotnictví USA – každému takové zdravotní péče, na kterou si opatří peníze – je snadným řešením. Povede však k dalšímu rozvíření nůžek mezi bohatými a chudými se všemi negativními dopady na společnost, neboť jak praví francouzský klasik François Villon: Nuzota z lidí vlky činí a vlky z lesů žene hlad. Proto je normální, že v USA existují městské čtvrti, kam není bezpečné chodit, zatímco v evropských městech se tento jev nevyskytuje, mimo jiné proto, že většina států EU má silné sociální, ale i zdravotní zabezpečení.

Klamné deklarování optimální péče všem lidem i při její nerealizovatelnosti ve stylu socialistického realismu

Za neférový postup lze označit systém, kdy politicky je hlášána premisa poskytování maximální a optimální léčby naprosto, ale opravdu naprosto všem nemocným. Pak je však přiděleno zdravotnickému zařízení určité omezené kvantum peněz, které neumožňuje realizaci maximální péče každému nemocnému člověku. V tom případě musí lékaři sami rozhodovat, u kterého nemocného člověka sáhnou do pokladny více, u kterého méně, kterému nemocnému člověku podají nejlepší známou léčbu a kterému podají léčbu levnější a o něco méně účinnou. Tento tlak je do určité míry nefér pro lékaře, neboť vedoucí politici státu deklarují maximální zdravotní péči a potichu nutí lékaře, aby poskytovali o něco méně, než je nejlepší známá léčba. Je to stejný postup, jaký používal předchozí nedemokratický režim.

Nutno připomenout, že situace, kdy na určitou věc mají všichni nárok, ale pro omezenou dostupnost lze tuto věc podat omezenému počtu žadatelů, navozuje korupční prostředí.

Kroky, které povedou k racionálnějšímu nakládání s financemi ve zdravotnictví

Tyto kroky jsou důležité, ale zřejmě nemají potenciál problém vyřešit. Domníváme se, že hodně peněz je odčerpáno částečně zbytečně na takzvané self limited diseases neboli nemoci, které samy pominou (běžné virové nemoci a jiné dočasné zdravotní problémy). Praktičtí lékaři jsou vystavováni nátlaku svých klientů, kteří je žádají o vystavení žádosti na ne zcela nutná vyšetření, která si již sami pacienti u odborníků domluvili. Typickým příkladem je matka, která přišla k dětské lékařce s tím, že byla s 2,5letou dcerou u psychologa, aby jí poradil či vzal do léčení s cílem zbavit dceru dudlíku. Psycholog ji pro tento problém chtěl převzít do péče, pokud si přinese žádost o vyšetření od obvodního lékaře neboli směnku na peníze od zdravotní pojišťovny. Podobně se dožadují rodiče o posláních svých dětí na zvláštní

rehabilitace pro ty a ony potíže na účet pojišťovny. Jistě jsou to zdraví prospěšné akce, rehabilitační tělocvik pomůže i zdravému, ale je to nezbytné? Podobně v době chemické expanze přibývá alergií. Jsou však nákladná alergologická vyšetření vždy nutná, když z nich po laboratorních vyšetřeních v ceně desítek tisíc korun vyjde doporučení: vyhybejte se tomu, na co jste alergičtí? Spřežení ambulance se soukromou laboratoří je při dobrém hrazení laboratorních vyšetření důl na peníze. Lékař, který je na obratu soukromé laboratoře zainteresován, má samozřejmě snahu dělat šmahem všechna vyšetření, na nichž lze vydělat, nehledě na jejich nutnost. Tato motivace odpadá ve státním zdravotnickém zařízení.

Je zcela jednoznačné, že problém zbytečného čerpání zdravotní péče není možné řešit tlakem na ty složky zdravotnictví, které se tím živí. Nelze doporučovat obvodnímu lékaři, ať neposílá své pacienty tam, kam chtějí, neboť by také mohl o ně přijít a přijít tak o svůj chléb, neboť pacienti přejdou k jinému lékaři.

Problém nadužívání zdravotní péče lze účelně řešit jedině vtažením pacientů do ekonomické části zdravotnických procesů. Je vhodné se zamyslet, zda by nebylo možné zavést nějaký systém, aby si sami pojištěnci hlídali, kolik vyčerpají peněz ze svého pojištění na různé úkony. Neměla by pojišťovna alespoň 1x ročně posílat lidem jejich účet k podpisu, aby se podívali, co stála zdravotní péče, kterou čerpali? Co např. v rámci zdravotního pojištění zavést pro různé typy onemocnění celkové maximální hrazení? Něco jako rozdělení peněz domácnosti do obálek s určením na různé typy výdajů. Co třeba podobně jako u pojištění auta hodnotit přídatné riziko, které je způsobeno obezitou či kouřením a ignorováním zdravotní preventivní prohlídky? Nárokovat havarijní pojištění auta a nemít platnou technickou prohlídku, to nikoho nenapadne, nemělo by to být podobné s nárokováním úhrady zdravotní péče a bez preventivní zdravotní (technické) prohlídky?

Oblastí, v nichž by se upravením pravidel zdravotního pojištění dalo něco ušetřit, je jistě mnoho. Nastavení pravidel, která by lidi motivovala nevynucovat si nenutné výdaje, by bylo jistě cestou, jak racionálně šetřit.

Myslíme si, že by bylo vhodné, kdyby se nejen na stránkách zdravotnického tisku, ale hlavně ve veřejných médiích diskutovalo o otázce, jak by mělo vypadat ekonomicky motivující zapojení pojištěnce do zdravotnického procesu tak, aby zdravotní pojištění vedlo k péči o vlastní zdraví a k nevyžadování lékařské péče, když to není nutné.

Považujeme za vhodné poučit se ze slovenského modelu, který mimo jiné zavedl poplatek za vstup k lékaři a za recept, čímž se snížila návštěvnost zdravotnických zařízení.

Tyto kroky budou nutné, nebudou však opět všespasitelné.

Domníváme se, že i když by se upravila pravidla zdravotního pojištění a zmenšily náklady na nenutnou péči, přece by to nevedlo k takové úspoře, aby každý nemocný mohl dostat při závažném onemocnění tu nejlepší léčbu, která se objevuje v roce 2005 a která se bude bouřlivě rozvíjet v letech příštích.

Pomocné výpočty – cost-effectiveness analysis – nákladová účinnost

Matematicky lze z předchozích tabulek vypočítat, kolik peněz stojí prodloužení mediánu přežití u kolorektálního karcinomu či plicního karcinomu o 1 měsíc a o něco obtížněji to lze stanovit i u krevních chorob. Jde o takzvanou cost-effectiveness analysis. Tyto výpočty jsou velmi přínosné a usnadňují volbu mezi tím, co je ještě únosné pro náš zdravotnický systém, a tím, co již nelze ekonomicky zvládnout. Analýza typu cost-effectiveness je racionálním jádrem pro rozhodování o tom, co pro danou společnost je a není přijatelné.

V některých západních zemích se již tyto výpočty běžně provádějí a jsou publikovány náklady na měsíc či rok zachráněného života, případně náklady na měsíc či rok přidaného života s průměrnou kvalitou nebo náklady na měsíc kvalitnějšího života.

Pokud by byly dostupné analýzy léčby všech nemocí a byly informace o četnosti těchto nemocí, pak by bylo možné racionálně spočítat, kolik peněz lze investovat v průměru na prodloužení života o 1 měsíc nebo 1 rok, a naopak, které léčebné postupy zastavit a nepoužívat v rámci standardní léčebné péče. Vedoucí osobnosti zdravotnického systému by musely ale definovat, kolik bude zdravotnický systém ochoten investovat do záchranu jednoho života či na prodloužení

délky života o 1 rok nebo 1 měsíc.

Nezanedbatelnou otázkou také je, kolik peněz je tento zdravotnický systém ochoten věnovat na zkvalitnění života nevyčísleně nemocného, aniž by byla naděje na prodloužení zbývající délky života.

Shrnutí možných řešení

Domníváme se, že současnou explozi cen za léky a zdravotnický materiál bude možné řešit jedině s použitím všech následujících regulačních kroků:

- definování ekonomicky přípustné standardní léčby pro ČR, lišící se od nejlepší známé léčby
- omezení podávání drahých léčebných postupů na centra
- zavedení systému zdravotního pojištění, který bude klienty stimulovat k nevyžadování nenutné či zbytečné zdravotní péče a povede pojištěné osoby k racionální úvaze o tom, zda vyšetření a léčbu chtějí, či nechťejí
- za nejméně žádoucí považujeme zavedení systému, který nastolí léčbu lidí podle toho, jak vysokou pojistku platí, a tím tedy kolik (čistých či špinavých) peněz si v průběhu života opatřili. Otázka pro politiky je, zda chtějí definovat standardní léčebné postupy pro standardní zdravotní pojištění a mimoto zavést komerční připojištění. Osoby s komerčním připojištěním by pak v případě nemoci dostávaly dražší a účinnější léčbu než osoby platící pouze standardní pojištění. To je zásadní rozdíl proti takzvanému současnému českému nadstandardu, který zatím znamená pouze lepší ubytování v nemocnici, ale stejné léčebné postupy jako u ostatních pacientů.

Z uvedeného je zřejmé, že další úspěšný vývoj medicíny nepotřebuje jenom moudré lékaře, ale také moudré

Literatura:

- 1 Becouarn Y, Ychou M, Ducreux M, et al. Phase II trial of oxaliplatin as first line chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 1998;16:2739–44.
- 2 Bernard GR, Vincent JL, Laterre PE, et al. Efficacy and safety of recombinant human. Activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699–709.
- 3 Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J, et al. Nádorová kostní choroba. Praha: Grada, 2005.
- 4 Adam Z, Vorlíček J, Vaniček J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. Praha: Grada, 2004.
- 5 Adam Z, Vorlíček J, Koptíková J, et al. Obecná onkologie. Praha: Grada, 2003.
- 6 Billingham JL, Bathers S, Burton A, et al. Patterns cost and cost-effectiveness of care in a trial of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002;37:219–25.
- 7 Buroker TR, O'Connell MJ, Wieand, HS, et al. Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:14–20.
- 8a Cunnigham D, Zalberg JR, Rath U, and the Tomudex Colorectal Cancer Study Group. Final results of a randomized trial comparing Tomudex (raltitrexed) with 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 1996;7:961–5.
- 8b Coiffier B, Lapage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235–42.
- 9 De Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly lowdose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a french intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15:808–15.
- 10 De Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938–47.
- 11 Douillard J, Cunningham D, Roth A, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared fluorouracil alone as first line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial. *Lancet* 2000;355:1041–7.

- 12 Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first line treatment of metastatic Colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:136–47.
- 13 Hallek M. Therapeutic management of B-CLL. concepts of the German CLL Study Group. *Onkologie* 2002;25(Supl. 4):274, Abstr. 979.
- 14 Hartmann F, Pfreundschue M, für die Deutsche Studiengruppe hoch-maligne Lymphome. Chemotherapy of aggressive lymphomas. *Onkologie* 2002;25(Supl. 4):3, Abstr.14.
- 15 Hoff P, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:2282–92.
- 16 Itoh K, Ohtsu T, Fukada Y, et al. Randomized phase of biweekly CHOP and dose escalated CHOP with prophylactic use of lenograstim in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Japan Clinical Oncology Group 9505. *Ann Oncol* 2002;13:1347–2355.
- 17 Skříčková J, Babičková L. Ovlivnění receptoru pro epidermální růstový faktor – nová perspektiva v léčbě nemalobuněčného bronchogenního karcinomu. *Stud Pneumol Phtiseol* 2004;64:111–6.
- 18 Jandová M, Vlček J, Klemrová V, et al. Pilot pharmacoeconomic study of growth factor in cancer neutropenia patients. S. 395–397. In: Husso MC, Matel FJ, Marques D, Luscombe K. Progress in clinical pharmacy. 1998.
- 19 Kerr DJ, Huinink WW, Ferry DR, et al. A Phase I/II study of CPT-11 in combination with capecitabine as first line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. ASCO Proceedings, 2002.
- 20 Lyman GH, Kudere NM, Balduci L. Cost-benefit analysis of granulocyte-colony stimulating factor in the management of elderly cancer patients. *Curr Opin Hematol* 2002;9:207–14.
- 21 Manns BJ, Lee H, Doig CH, et al. An economic evaluation of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002;347:993–1000.
- 22 Montserrat E. Fludarabin combinations chemotherapy in CLL. *Onkologie* 2002;25(Supl. 4):274, Abstr. 980.
- 23 O'Brien. Novel Strategie in Chronic lymphocytic leukemia. 7th congress of European Society of Hematology, 6-9 June 2002 Florence. *Ann Haematol* 2002;(suppl.1).
- 24 O'Connell MJ. A Phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. A Mayo Clinic/North Central Cancer Treatment Group Study. *Cancer* 1989;63:1026.
- 25 Pass HI, Mitchel JB, Johnson DH, et al. Lung Cancer: Principles and Practise. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.
- 26 Rudd RM, Gower N, James L, et al. Gemcitabin/Carboplatin prolongs survival and improves quality of live compared with Mitomycin/Ifosamid/Cisplatin for patients with preciously untreated advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. In Selected Presentation From the 38th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. Cancer Conference Highlights, 6, 2002, 6–9.
- 27 Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:905–14.
- 28 Sastre E. Innovative combinations of CPT-11 with new agents including oral chemotherapy. 155–169. In: Vanhoefer, U. (edt). Therapeutic strategies for Optimizing clinical benefit in colorectal cancer. Barcelona: Academy Press, 2002.
- 29 Scheithauer W, Kornek GV, Schuell B, et al. Second-line treatment with oxaliplatin + raltitrexid in patients with advanced colorectal cancer failing fluoropyrimidine/leucovorin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2001;12:709–14.
- 30 Schiller JH, Harrington D, Belani ChP, et al. Comparison of four chemotherapy regimen for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92–8.
- 31 Skříčková J, Pálková I, Špelda S, et al. Některé aspekty v chemoterapii bronchogenního karcinomu. *Vnitřní Lék* 2001;47(8):561–7.
- 32 Skříčková J, Babičková L, Tomišková M. Perspektiva v léčbě nemalobuněčného bronchogenního karcinomu – ovlivnění receptoru pro epidermální růstový faktor. *Vnitřní Lék* 2005;51:554–9.
- 33 Twelves C. Capecitabine as first-line treatment in colorectal cancer. Pooled data from two large, phase III trials. *Eur J Cancer* 2002;38(Suppl. 2):15–20.
- 34 Simmonds PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group. *Brit Med J* 2000;321:531–5.
- 35 Van Agthoven M, Groot MT, Verdenck LF, et al. Economic study. Cost analysis of HLA identical sibling and voluntary unrelated allogenic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation in adults with acute myelocytic leukemia or acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplantation* 2002;30:243–52.
- 36 Vlček J, Jandová M, Vorlíček J. Farmakoeconomická analýza efektivity podání hemopoetických růstových faktorů u onkologicky nemocných s febrilní neutropenií. *Remedia* 1998;8(Suppl. 55–57).
- 37 Zemanová M, Petrželka L, Havel L, et al. Concurrent versus sequential radiochemotherapy with vinorelbine plus cisplatin in locally advanced non-small cell lung cancer. Proceedings of 38th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, s. 2694.

Úprava životního stylu jako nejlepší způsob prevence diabetu 2. typu

V porovnání s podáváním placebo vede úprava životního stylu či preventivní podávání metforminu k oddálení nástupu diabetu 2. typu o 11, resp. o 3 roky. Navíc absolutní riziko vzniku diabetu se snižuje o 20, resp. 8 %. Změna životosprávy by tak podle americké studie mohla vést k významným úsporám – 1 124 USD při adjustaci na QALY. Metformin může být v tomto ohledu rovněž užitečný, avšak již méně než změna životního stylu – 31 286 USD/QALY.

Zdroj: Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, et al. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med* 2005;142:323–32.

Rozdíly v počtu hypoglykemických příhod u pacientů léčených dlouhodobě působícím inzulinem glarginem a NPH ve spojení s cenovým důsledkem této léčby

Bullano MF, Al-Zakwani IS, Fisher MD, et al. *Curr Med Res Opin* 2005;21:291–8.

Cíl studie

Porovnat počet hypoglykemických příhod u pacientů léčených dlouhodobě působícím inzulínovým analogem glarginem nebo inzulinem NPH a analyzovat cenový důsledek této léčby.

Design studie

Retrospektivní analýza farmakologické, medicínské evidence a elektronických laboratorních dat, které jsou součástí lékařské péče v severovýchodní části USA.

Metodika

Do studie byli zahrnuti pacienti, u kterých byla nově započata léčba inzulinem glarginem nebo NPH mezi 1. červencem 2000 a 31. srpnem 2002. Hypoglykemie byly identifikovány z lékařské evidence podle jejich kódu.

Výsledky

Celkem byla hodnocena léčba u 1 434 pacientů (glargin = 310, NPH = 1 124). Věkový průměr pacientů byl 53 let +/-17 let a žen bylo 51 %. Průměrná doba léčby byla 8,6 měsíců +/-4,5 měsíce. Analýza prokázala, že ve skupině pacientů léčených NPH byl vyšší výskyt hypoglykemií než ve skupině pacientů léčených glarginem (18,3 vs 7,3 na 100 pacientů/rok, $p = 0,009$). Roční průměrné náklady na léčbu jednoho pacienta glarginem byly 390 USD a na léčbu NPH 343 USD (což bylo o 47 USD více pro glargin, $p = 0,042$). Průměrný náklad na léčbu jedné hypoglykemie byl 1 087 USD.

Závěr

Ve skupině pacientů léčených inzulinem glarginem byl signifikantně nižší výskyt hypoglykemií ve srovnání se skupinou pacientů léčených NPH. Analýza rizika prokázala, že léčbou 9 pacientů glarginem místo NPH zabráníme vzniku jedné hypoglykemické příhody. Zvýšené náklady na léčbu spojené s léčbou 9 pacientů glarginem místo NPH jsou nižší než léčba jedné hypoglykemické příhody. Finanční úspora spojená s redukcí hypoglykemických příhod je vyšší než finanční výdaje spojené s léčbou glarginem.

Je dražší vždy dražé?

Komentář ke studii Bullana a spol. Rozdíly v počtu hypoglykemických příhod u pacientů léčených dlouhodobě působícím inzulinem glarginem a NPH ve spojení s cenovým důsledkem této léčby

Milan Kvapil

Interní klinika FN Motol a 2. LF UK, Praha

V roce 2005 byla uveřejněna práce, která se zabývá inzulinem glarginem z hlediska farmakoekonomického. Soustředila se na vyhodnocení potenciálního přínosu jeho opakovaně prokazované vlastnosti – snížení rizika hypoglykemií. Porovnává náklady na léčbu inzulinem, do nichž zahrnuje vlastní cenu inzulinoterapie a cenu léčby základní komplikace – hypoglykemie. Výsledky jsou zajímavé ze dvou hledisek – incidence hypoglykemických příhod zjištěná v běžné ambulantní praxi odpovídá údajům recentních klinických studií a rozdíl v incidenci hypoglykemií je tak významný, že zahrnutím nákladů na jejich léčbu zvýší cenu léčby inzulinem NPH proti ceně léčby glarginem.

Vyjma alchymistů, kteří věřili v permutaci, tedy ve vzniku bohatství (zlata) z něčeho bezcenného, a vyjma příběhů, které nám sdělují různé báje o dobrotivých stařečcích a stařenkách, popřípadě jiných etnikách, se v běžném lidském životě vyskytuje situace, kdy někdo dostane něco zadarmo, s pravděpodobností limitně se blížící nule. Často mám však pocit, že řada subjektů, kteří se pohybují (a to zejména v české kotlině) ve zdravotnictví a přílehlých oblastech, se domnívá, že opak výše řečeného je pravdou. Že jaksi veškerou péči někdo zaplatí (neví se přesně kdo), a že tedy netřeba se starat o to, které a jaké způsoby léčby jsou ty efektivní. Rozumějme, které způsoby léčby přinášejí nemocným maximální kvalitu za minimální cenu. Takovýchto subjektů je podle mé osobní zkušenosti poměrně dosti.

Nemálo je také subjektů, kteří pohlížejí na problematiku nákladnosti léčby z poměrně velmi jednoduchého úhlu – zdravotnická péče má svou cenu, kterou je nutno co nejvíce snížit, a proto lék stojící méně než druhý, tudíž ten levnější, má vždy a za každých okolností přednost. Nositelů tohoto názoru není skutečně také málo, byť je svým způsobem pokrokovější ve smyslu sofistikovanosti. Zdá se mi však, že o jeho menší škodlivosti lze vést poměrně úspěšně polemiku, zejména pokud jste nositelem osobní zkušenosti s různými způsoby léčby jednotlivými, různě drahými léky.

Tvrdě kapitalisticky profilované farmaceutické koncerny vyvíjejí nové léky proto, aby za ně mohly chtít více peněz a svým majitelům přinést nekřesťanské a nemuslimské zisky. Je třeba

ba jim bránit v této činnosti, a to všemi prostředky. To je také názor, slyšel jsem, že názor legitimní.

Jak ale rozhodnout, co je správné z hlediska známé a tolikrát citované pravdy, že žádná ekonomika na světě nedovede zaplatit to nejlepší ze známé zdravotnické péče pro všechny potřebné? Jednou z cest je promyšlení odpovědi, které nabízí novější vědní disciplína – farmakoekonomika. Dovolte citovat z článku kolegyně Bartáškové, který je uveřejněn v tomto čísle: „Farmakoekonomika je obvykle definována jako vědecká disciplína, která analyzuje finanční náklady na terapii za účelem vyhodnocení a hledání cest k co nejehospodárnějšímu využití léků. Analýza obsahuje i hledání chyb při předepisování léků, např. nevhodné kombinace současně podávaných léčiv, podávání léčiv, která nemají zcela jednoznačně prokázáný účinek, či nadměrné množství léků na jednoho pacienta. Jiná možná definice zní: Farmakoekonomika je společenská věda, která se soustřeďuje na popis a analýzu nákladů farmaceutických produktů a farmaceutických služeb a jejich přínos pro jednotlivce, zdravotnický systém a společnost.“

Je objektivní skutečností, že naprostá většina nových, kvalitních léků je dražší než ty bytší či stávající. Je také skutečností, že tyto nové léky přinášejí obvykle novou kvalitu. Pak je jistě na místě, aby nové, dražší intervence byly hodnoceny nejen z pohledu čistě medicínského (tedy jaký prospěch přinášejí pro pacienty proti stávajícímu způsobu léčby), ale také z hlediska farmakoekonomického – je tento přínos, který nová molekula nabízí, také přijatelný z hlediska ekonomického? Není to tak, že vyšší cena nového léku není vyvážena objektivně prokazatelným ekonomickým přínosem? Mělo by to být tak, že by neměl být kategorizován žádný lék, který nemá v dokumentaci přiloženou k žádosti doloženou farmakoekonomickou analýzu.

Provést poctivě farmakoekonomické analýzy je poměrně nejednoduché. Používá se řada přístupů a metod. Ty jsou, jako u každé nové disciplíny, v bouřlivém procesu vývoje a hledání standardizovaných postupů, které by byly s jistotou mírou aproximace použitelné v různých prostředích a pro různě definované zdravotnické systémy. Uvedená práce je zajímavá z několika pohledů právě ve vztahu k principům farmakoekonomického uvažování.

Glargin je nový analog inzulinu. Bezpochyby přinesl novou kvalitu do léčby diabetu, touto novou kvalitou je jeho minimální intraindividuální variabilita, která významně zlepšuje předpověditelnost účinku, a vyrovnaný účinek trvajících skutečných 24 hodin. Již první studie provedené s tímto inzulinovým analogem ukázaly jeho hlavní přínos – snížení rizika hypoglykemie, což umožňuje dosažení lepší kompenzace diabetu. Právě obavy z hypoglykemie byly jednou z hlavních překážek dosažení trvalé normoglykemie. Relativně vysoké riziko hypoglykemie u dobře kompenzovaných pacientů bylo důsledkem obecného účinku intenzivní léčby – čím těsnější kompenzace, tím menší vzdálenost aktuální glykemie k hodnotám hypoglykemickým.

V historickém kontextu vývoje to bylo následovně: Cílové hodnoty kompenzace diabetu byly racionálně a zodpovědně stanoveny jako velmi přísné. Důsledkem bylo pak to, že těchto cílových hodnot nebylo možné dosáhnout stávajícími prostředky bez zvýšení incidence závažných nežádoucích účinků (exponenciální nárůst hypoglykemických příhod ve studii DCCT u pacientů dosahujících nízkých hodnot HbA_{1c}). Bohužel, pro nemožnost tuto situaci řešit stávajícími běžnými inzulinami bylo přijato tvrzení, že dobře léčený diabetik (inzulinem léčený diabetik 1. typu) vykáže jednu hypoglykemickou příhodu ročně.

Zvrat přineslo až zavedení dlouhodobých analogů do praxe. Podle zveřejněných metaanalýz je výsledkem jeho použití v léčbě buď zlepšení kompenzace, nebo snížení rizika hypoglykemie, anebo možnost dosáhnout obého současně. To znamená, že glargin je nositelem naprosto nové kvality v léčbě diabetu, zejména diabetu 1. typu. V kombinaci s krátkodobě působícím inzulinovým analogem umožňuje nejbližší reálné přiblížení léčby režimem mnohočetných injekcí inzulinu k vzorci fyziologické inzulinové odpovědi. K plnému využití vlastností této kombinace je třeba nový přístup k léčbě – bazální inzulin totiž nahrazuje skutečně bazální sekreci a prandiální bolusy nahrazují skutečně a jenom postprandiální sekreci endogenního inzulinu.

Z hlediska etického a přísně medicínského může být tedy u většiny nemocných dlouhodobý analog lékem volby jako relativně ideální náhrada bazální sekrece inzulinu. Samozřejmě je dražší než stávající inzulin. Na místě je tedy otázka, jestli jeho cena může být vyvážena snížením počtu komplikací.

Předkládaná studie říká, že ano. Přečtete-li si alespoň závěr, je to jasné. Vedle přínosu medicínského je použití glarginu (díky sníženým nákladům na léčbu hypoglykemie) také vcelku levnější. Samozřejmě, je možné namítnout, že léčba hypoglykemie nemusí být stejně drahá v naší zemi jako na

severovýchodě USA, snížení počtu hypoglykemických příhod nebude u nás tak zřetelné, jako to bude na severovýchodě USA, kde jsou nemocní často léčeni premixovanými inzulinami, pacienti ve studii byli vyššího věku, než je obvyklý průměr u diabetiků 1. typu, nebyly hlášeny všechny hypoglykemie po glarginu, protože byly lehčí... ale studie (z hlediska metodického nelze mnoho vytknout) říká: léčba glarginem u devíti osob místo léčby inzulinem NPH zabrání vzniku jedné hypoglykemie, zvýšené náklady na léčbu glarginem jsou tak nižší, než jsou náklady na léčbu inzulinem NPH z důvodu vysokých nákladů na léčbu frekventních hypoglykemických příhod. Tečka. Je opravdu dražší drahé?

Celosvětový úspěch dlouhodobě působících inzulinových analogů je potvrzením, že tento typ inzulinu je správným řešením zmíněného problému – rozporu mezi stanovenými cíli a možnostmi jejich dosažení.

Při aplikaci glarginu nejde primárně o to, že sám o sobě zlepšuje kompenzaci, ale že svými vlastnostmi umožní zlepšení kompenzace. Má stabilní účinnost celých 24 hodin, tak stabilní, že může být plnohodnotným ekvivalentem inzulinové pumpy (CSII), sníží kolísání glykemií, sníží riziko hypoglykemií, a to i velmi závažných. Jeho účinek je prokazatelný u diabetiků 1. i 2. typu. Zlepšuje kvalitu života a prostorem, který vytvoří pro zlepšení kompenzace, snižuje významně riziko komplikací. Z hlediska farmakoekonomického jsou zvýšené náklady na léčbu plně vyváženy úsporou nákladů na léčbu vyššího počtu hypoglykemií po standardním inzulinem NPH.

Literatura

Bullano MF, AL-Zakwani IS, Fisher MD, et al. Differences in hypoglycemia events rates and associated cost-consequence in patients initiated on long-acting and intermediate-acting insulin products. *Curr Med Res Opin* 2005;21:291–8.

Bartášková D. Farmakoekonomika v klinické praxi. *Farmakoekonomika* 2006;1:4–7.

Clopidogrel se vyplácí v sekundární prevenci vaskulárních příhod

Clopidogrel v dávce 75 mg/den je u pacientů s rizikem sekundárního cévního uzávěru možné považovat za účinnou alternativu kyseliny acetylsalicylové v dávce 325 mg/den. V kohortě čítající 1 000 pacientů s vysokým rizikem infarktu myokardu, cévní mozkové příhody či jiné vaskulární příhody vedlo podávání clopidogrelu ve 2letém horizontu ke 172 takovým příhodám oproti 195 v případě kyseliny acetylsalicylové. Zároveň clopidogrel vedl k prodloužení QALY (o 38) v modelu 40letého horizontu. Ačkoliv cena clopidogrelu podstatně převyšuje cenu kyseliny acetylsalicylové, s přihlédnutím ke snížení zdravotního rizika v porovnání s kyselinou acetylsalicylovou dosahovaly náklady na léčbu přepočtenou na QALY 21 489 £.

Zdroj: Karnon J, Brennan A, Pandor A, et al. Modelling the long term cost effectiveness of clopidogrel for the secondary prevention of occlusive vascular events in the UK. *Curr Med Res Opin* 2005;21:101–12.

Kombinace inzulín detemír + inzulín aspart výhodná v léčbě diabetu

Výsledky z nedávné německé studie hodnotící podávání inzulínů detemír a aspart popisují jejich výhodu u diabetiků 1. typu v porovnání s kombinací inzulínů Hagedorn (NPH) a aspart. Zjistilo se totiž, že dlouhodobě podávaný bazální bolus detemír + aspart oproti NPH + aspart významně snižuje incidenci diabetických komplikací, zlepšuje očekávanou kvalitu života a přidává QALY. Ačkoli tato kombinace představuje vyšší přímé náklady na léčbu, ušetřené finance na léčbu komplikací jsou schopny tento rozdíl kompenzovat. Přírůstková analýza zjistila, že cena za jeden přidaný QALY je 27 788 EUR.

Zdroj: Valentine WJ, Wittrup-Jensen KU, Häuser C, et al. Cost-effectiveness analysis of basal-bolus therapy of type 1 diabetes using insulin detemir+insulin aspart versus NPH+insulin aspart regimens. *Diabetologia* 2005;48:334.

Inzulín aspart je cenově výhodnější než humánní inzulín

Aplikace inzulínu aspart se zdá být u diabetiků 1. typu ekonomicky výhodnější nežli podávání humánního inzulínu. Alespoň to naznačuje farmakoekonomická analýza mezinárodní randomizované studie, ve které právě inzulín aspart vedl k významnému prodloužení očekávaných QALY, a to ve všech devíti zúčastněných zemích. Kromě toho v některých zemích byly prokázány nižší náklady na léčbu (Rakousko, Francie, Norsko, Nizozemsko). Ve zbývajících zemích byly náklady na léčbu k dosažení QALY pod 30 000 EURO, přičemž nejnižší byly ve Finsku (4 186 EURO) a nejvyšší ve Španělsku (19 493 EURO).

Zdroj: Foos V, Valentine WJ, Palmer AJ, et al. Health economic evaluation of long-term treatment with insulin aspart versus human insulin for type 1 diabetes in nine European countries. *Diabetologia* 2005;48:336.

Premixované inzulínové analogy mají význam v dlouhodobé léčbě diabetu 2. typu

Na základě 28týdenního hodnocení terapeutické odpovědi a léčebných nákladů spojených s podáváním premixovaného inzulínu diabetikům 2. typu byl zjištěn významný pokles glykosylovaného hemoglobinu i nižší výskyt diabetických komplikací. Kombinace inzulínů aspart/protamin byla oproti glarginu spojena s nižší incidencí těžkých poruch zraku (26,2 vs 28,8 %) či selhání ledvin ve fázi „end stage kidney“ (8,6 vs 10,3 %). Ačkoli náklady vzniklé touto léčbou byly částečně vyrovnány nižšími náklady na léčbu takto předejitých komplikací, celoživotní léčba zůstává stále v jejich neprospěch – 110 335 vs 101 845 USD/pacient. Cost-effectiveness ratio kombinace inzulín aspart/inzulín protamin vs inzulín glargin bylo v této analýze 42 434 USD/QALY.

Zdroj: Cobden D, et al. Long-term evaluation of the cost-effectiveness of biphasic insulin aspart 30 versus insulin glargine in poorly controlled patients with type 2 diabetes receiving oral antidiabetic agents. *Diabetologia* 2005;48 (suppl 1):336.

Quality-Adjusted Life Year (QALY)

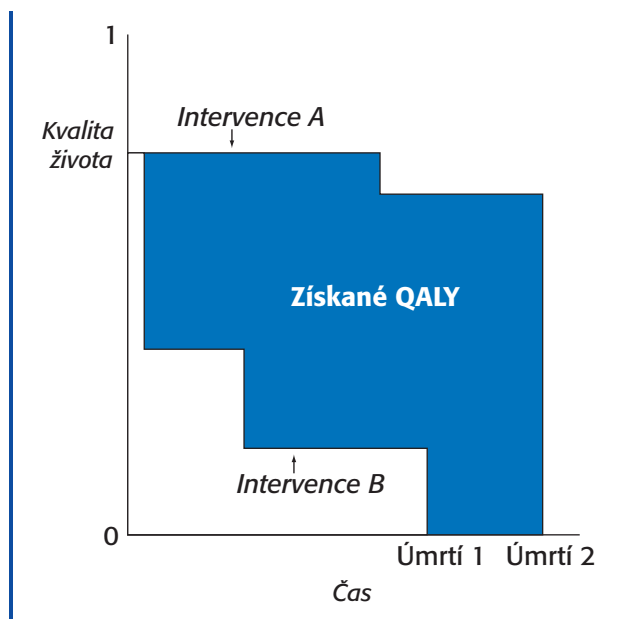
Quality-Adjusted Life Year (QALY, tj. rok života vztážený k jeho kvalitě) je univerzální parametr, který lze použít u všech onemocnění a osob, díky čemuž je možné porovnávat onemocnění a intervence mezi sebou. Tento parametr v sobě kombinuje měření zisku nebo ztráty jak délky života (mortality), tak jeho kvality (morbidity).

Přizpůsobování ke kvalitě života je založeno na poměrování kvality života na podkladě preferencí jedince – musí reprezentovat preference jedince pro relevantní zdravotní stav. K vlastnímu měření se používají preferenční škály, kde hodnota 1,0 znamená plné zdraví a hodnota 0,0 smrt, stavy považované za horší než smrt mají záporné hodnoty (**obrázek 1**).

Příklad výpočtu:

Člověk prožije 10 let v plném zdraví (1,0) následovaných 10 lety života s kvalitou obodovanou hodnotou 0,5 a zemře: $10 \times 1,0 + 10 \times 0,5 = 15$ QALY. Předpokládejme, že v rámci terapeutické intervence je podán nový lék, který změní status takto: 10 let plného zdraví (1,0), 6 let s hodnotou 0,8, 6 let s hodnotou 0,5, úmrtí. Výpočet se změnil takto: $10 \times 1,0 + 6 \times 0,8 + 6 \times 0,5 = 17,8$ QALY. To znamená, že podání nového léku přineslo pacientovi 2 roky získaného života ($10 + 6 + 6 = 12$) a, což je významné, 2,8 QALY, tj. prodloužení života při zlepšení jeho kvality.

Na **obrázku 2a a 2b** je znázorněno porovnávání intervencí pomocí QALY.

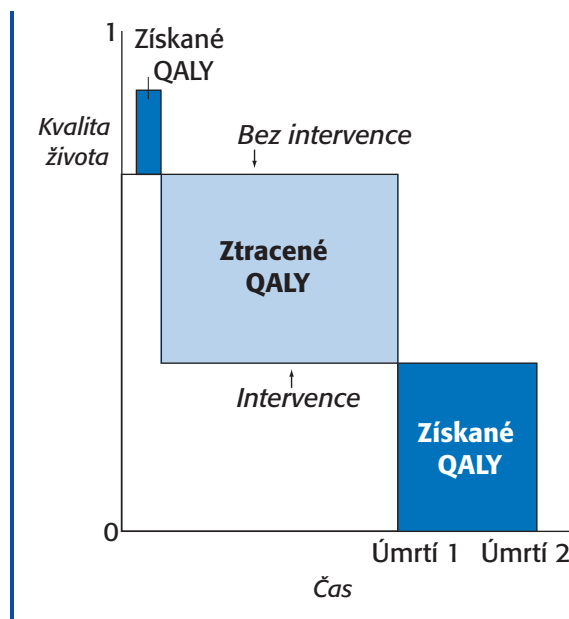


Obrázek 2a Porovnání dvou intervencí pomocí QALY – jednoznačný přínos s prodloužením života při jeho dobré kvalitě



Obrázek 1 Škála pro poměrování kvality života

Koncept QALY samozřejmě není bez chyb a omezení, zahrnuje v sobě značné technické i metodologické zjednodušení. Přesto představuje možnost explicitního výběru při rozhodování o alokaci zdrojů a porovnání přínosu nových technologií a léčebných postupů.



Obrázek 2b Porovnání pomocí QALY u pacientů s intervencí a bez intervence – intervence zpočátku vede ke zlepšení kvality života, avšak s následným prodloužením života je doprovázeno nižší kvalitou života