

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

DIPLOMOVÁ PRÁCE

2013

Bc. Veronika Urbánková

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav zdravotnického managementu

Bc. Veronika Urbánková

**Analýza nákladové efektivity a výpočet dopadu do rozpočtu
zdravotního pojištění v České republice u přípravku Vectibix
(panitumumab) v léčbě metastatického kolorektálního
karcinomu**

Diplomová práce



Vedoucí práce: Mgr. Michal Burger

Olomouc 2013

ANOTACE

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Název práce:

Analýza nákladové efektivity a výpočet dopadů do rozpočtu zdravotního pojištění v České republice u přípravku Vectibix (panitumumab) v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu

Název práce v AJ:

Cost-Effectiveness Analysis and Budget Impact Analysis in the Czech Republic with Vectibix (panitumumab) in the treatment of metastatic colorectal cancer

Datum zadání: 2012-01-31

Datum odevzdání: 2013-04-30

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav zdravotnického managementu

Autor práce: Urbánková Veronika

Vedoucí práce: Mgr. Michal Burger

Oponent práce: MUDr. Regina Demlová, PhD.

Abstrakt v ČJ:

Narůstající počet pacientů s diagnózou kolorektálního karcinomu se v posledních letech v České republice stává stále více diskutovaným problémem jak po stránce společenské, tak i po stránce ekonomické. V možnostech léčby kolorektálního karcinomu došlo k značnému rozšíření možností léčby, což jde ovšem ruku v ruce i s nárůstem nákladů a analýzy hodnotící zdravotnické technologie se tak stávají nutností. Tato diplomová práce zkoumá, zda je nákladově efektivní uvést na trh nový léčivý přípravek Vectibix (panitumumab) a jeho potenciální dopad do rozpočtu zdravotního pojištění v České republice. Tato hodnocení jsou v současné době u léčiv, která nově vstupují na trh, důležitou součástí podkladů pro získání úhrady ze zdravotního pojištění. Poznatky k této problematice byly čerpány převážně z českých i zahraničních odborných časopisů a zahraničních randomizovaných studií. Čerpáno bylo i z monografických publikací, avšak v omezeném množství, vzhledem k malému množství publikací s danou problematikou.

Abstrakt v AJ:

The increasing number of patients diagnosed with colorectal cancer in recent years in the Czech Republic has become an issue that attracted considerable attention both from economic as well as social point of view. As for the treatment options, such a diagnosis also enjoyed significant increase of treatment options. These options, however, are accompanied with increasing costs, thus the health technology assesment has become a necessity. This thesis is to assess whether a distribution of a new drug Vectibix (panitumumab) may come as a cost-effective measure and therefore have potential impact on the Czech Republic's health insurance budget. Such assesments are carried out on medications that are currently fresh on the market, since it becomes an important part of the documentation for obtaining reimbursement from health insurance. The findings on this issue were drawn mainly from Czech and foreign impacted journals and international randomized trials. Secondary literature such as monographies makes but a minor part of this study mainly due to the limited number of publications concerning the topic.

Klíčová slova v ČJ: metastatický kolorektální karcinom • onkologická léčba • panitumumab • hodnocení zdravotnických technologií • analýza nákladové efektivity • analýza dopadu do rozpočtu

Klíčová slova v AJ: metastatic colorectal cancer • cancer treatment • panitumumab • health technologies assesment • cost effectiveness analysis • budget impact analysis

Rozsah: 94 s., 5 příl.

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 30. dubna 2013

podpis

Děkuji Mgr. Michalu Burgerovi, za vstřícný přístup k tématu a odborné vedení diplomové práce. Dále děkuji členům panelu expertů, kteří se podíleli na dotazníkovém šetření.

OBSAH

ÚVOD.....	7
1 KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM.....	10
1.1 Epidemiologie kolorektálního karcinomu.....	10
1.2 Metastatický kolorektální karcinom a management jeho léčby.....	13
1.2.1 Zásady léčby metastatického kolorektálního karcinomu.....	13
1.2.2 Terapie resekovatelných metastáz	14
1.2.3 Paliativní léčba 1. linie metastatického kolorektálního karcinomu	16
2 PANITUMUMAB V LÉČBĚ METASTATICKÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU.....	18
2.1 Mechanismus účinku a použití Panitumumabu.....	19
2.2 Výzkum a přínos přípravku Vectibix.....	20
3 LÉKOVÁ POLITIKA V ČESKÉ REPUBLICĚ	23
3.1 Životní cyklus léčivého přípravku	26
3.1.1 Fáze životního cyklu léčiv	26
3.1.2 Regulace cen a úhrad léčivých přípravků	28
3.2 Farmakoekonomika jako součást lékové politiky	30
3.2.1 Farmakoekonomická analýza	31
3.2.2 Náklady na farmakologickou léčbu	32
3.2.3 Přínosy farmakologické léčby	33
3.2.4 Farmakoekonomika a farmakoekonomické hodnocení v České republice a ve světě.....	34
4 KONCEPCE ONKOLOGICKÉ PÉČE V ČESKÉ REPUBLICĚ	36
4.1 Národní onkologický program České republiky.....	36
4.1.1 Základní prvky NOP	36
5 CÍL PRÁCE A HYPOTÉZY	40
6 METODIKA ZPRACOVÁNÍ	41

6.1	Analýza nákladové efektivity (CEA-Cost Effectiveness Analysis)	41
6.1.1	Metodika analýzy nákladové efektivity	42
6.1.2	Princip analýzy nákladové efektivity	42
6.1.3	Postup při analýze nákladové efektivity	43
6.2	Metodika analýzy dopadu na rozpočet (BIA-Budget Impact Analysis).....	47
6.2.1	Princip analýzy dopadu na rozpočet	47
6.2.2	Postup při analýze dopadu na rozpočet.....	48
6.3	Analýza populačních dat a jejich predikce	52
7	FARMAKOEKONOMICKÁ ANALÝZA PŘÍPRAVKU VECTIBIX (PANITUMUMAB).....	55
7.1	Analýza nákladové efektivity (Cost-Effectiveness Analysis, CEA)	55
7.1.1	Perspektiva hodnocení	56
7.1.2	Časový horizont	56
7.1.3	Cílová populace	56
7.1.4	Komparátor	61
7.1.5	Určení nákladů	62
7.1.6	Výsledky analýzy nákladové efektivity	64
7.1.7	Validace výsledku	67
7.2	Analýza dopadu do rozpočtu (Budget-Impact Analysis, BIA).....	68
7.2.1	Perspektiva hodnocení	69
7.2.2	Časový horizont	69
7.2.3	Cílová populace	70
7.2.4	Komparátor	70
7.2.5	Určení nákladů	71
7.2.6	Výsledek analýzy dopadu do rozpočtu	72
7.2.7	Validace výsledku	74
8	DISKUZE	76

9 ZÁVĚR	83
LITERATURA A PRAMENY	85
SEZNAM ZKRATEK	91
SEZNAM OBRÁZKŮ	93
SEZNAM TABULEK	94
SEZNAM PŘÍLOH.....	95

Motto: „Co je neekonomické, je neetické.“

John Maynard Keynes



ÚVOD

Kolorektální karcinom patří do skupiny nejčastějších onkologických diagnóz ve všech vyspělých státech a jeho incidence neustále narůstá. Jedná se o čtvrtou nejrozšířenější malignitu, hned po zhoubných nádorech prsu, plic a kůže.

V České republice je tato diagnóza stanovena ročně u 7000 až 8000 nemocných, z toho 4300-4500 na tento karcinom zemře. V roce 2007 bylo v České republice diagnostikováno 7 826 nemocných s kolorektálním karcinomem, v roce 2009 to bylo již 8 205 pacientů. Pro rok 2013 je predikce dokonce 8 700 nových nemocných s kolorektálním karcinomem. Obsazujeme tak přední místa v mezinárodním srovnání. Dle dat studie Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2008¹ (incidence kalkulovaná na evropský věkový standard) je Česká republika s roční incidencí 51.0/10⁵ mužů na 2. místě v Evropě a při incidenci 24.1/10⁵ žen na 3. místě. Podle těchto dat z roku 2006 nás tak v Evropě na prvním místě vystřídalo u mužů Maďarsko (incidence 54.4/10⁵ mužů), u žen před námi stojí Maďarsko a Slovenská republika. Také v mortalitě se nacházíme na předních světových pozicích, kde muži zaujali 2. místo a ženy 4. místo. Incidence neustále roste a index růstu dosáhl hodnoty 120 % ve srovnání s rokem 1995. Prevalence je také vysoká, k 31. 12. 2009 žilo v České republice 48 967 nemocných nebo osob s historií tohoto onemocnění, a odhad prevalence tohoto nádorového onemocnění pro rok 2012 je zhruba 55 000 nemocných.^{2,3}

I přes zavedení programu kolorektálního screeningu, nelze v nejbližší době (horizontu pěti let), podle odborníků očekávat výrazné zlepšení této situace. Naopak

¹ FERLAY, J. et al. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *European Journal of Cancer* 2010, č. 4, s. 765-781.

² Srov. DUŠEK, L., et al. *Epidemiologie kolorektálního karcinomu v ČR. Screening kolorektálního karcinomu* [online]. 2012 <<http://www.kolorektum.cz/index.php?pg=pro-odborniky--epidemiologie-kolorektalniho-karcinomu--epidemiologie-kolorektalniho-karcinomu-v-cr>>.

³ Srov. FÍNEK, J., Farmakoekonomika adjuvantní léčby kolorektálního karcinomu III. stádia, *Edukační sborník, XXXVI. 2012. Brněnské onkologické dny 2012.* s. 65.



počet pacientů s indikací k léčbě kolorektálního karcinomu pravděpodobně poroste kvůli značnému procentu případů doposud nepoznaných a také kvůli příliš velkému procentu případů diagnostikovaných v pokročilých stádiích onemocnění. Navíc se až u 50 % pacientů s karcinomem kolorekta v průběhu onemocnění objeví vzdálené metastázy, které vyžadují systémovou protinádorovou léčbu. U 15-25% nemocných jsou metastázy přítomny již v době diagnózy a dominantním místem metastatického postižení je jaterní parenchym. Zde je u většiny nemocných indikována systémová chemoterapie, která je v posledních letech kombinovaná s cílenou biologickou léčbou.^{4,5}

V první linii paliativní léčby je zpravidla podávána kombinovaná chemoterapie v kombinaci (nebo i samostatně) s biologickou léčbou ať už bevacizumabem nebo cetuximabem. Jednou z nových molekul, která by mohla výše popsanou situaci změnit je první plně humánní monoklonální protilátka panitumumab (Vectibix společnosti Amgen). Statisticky významné prodloužení přežívání bez progresu oproti nejlepší podpůrné péči (BSC-best supportive care) u pacientů progredujících na standardní chemoterapii bylo poprvé prokázáno ve studii Van Cutsema a spol. z roku 2007.⁶ V České republice je panitumumab hrazen ze zdravotního pojištění a v síti komplexních onkologických center (KOC) je podáván od roku 2008 ve III. linii metastatického onemocnění.^{7, 8}

Náklady na farmakologickou léčbu zhoubných nádorů každým rokem vzrůstají. V letech 2004-2009 vzrostla spotřeba protinádorových léků na dvojnásobek z 3,1 miliardy Kč na 6,3 miliardy Kč. Léčba protinádorovými léky tak v dnešní době tvoří

⁴ Srov. FÍNEK, J., Farmakoekonomika adjuvantní léčby kolorektálního karcinomu III. stádia, *Edukační sborník, XXXVI.2012. Brněnské onkologické dny 2012.* s. 65.

⁵ Srov. HOŘEJŠÍ, J., Panitumumab v léčbě kolorektálního karcinomu [online]. 2012. <<http://www.tribune.cz/clanek/13817>>.

⁶ VAN CUTSEM, E. et al. Open-Label Phase III Trial of Panitumumab Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone in Patients With Chemotherapy-Refractory Metastatic Colorectal Cancer, 2007, *Journal of Clinical Oncology*, č. 13, s. 1658-1664.

⁷ Srov. HOŘEJŠÍ, J., Panitumumab v léčbě kolorektálního karcinomu [online]. 2012. <<http://www.tribune.cz/clanek/13817>>.

⁸ Srov. SLAVÍČEK, L., et al. Panitumumab v léčbě kolorektálního karcinomu v České republice. *Farmakoterapie* 2012, č. 2, s. 182-185.



většinu nákladů na onkologickou léčbu. Hodnocení nákladové efektivity s výstupem nákladů u onkologicky nemocných převyšuje hranice ochoty platit (WTP-willingness to pay) evropských zdravotních systémů a je tak podporována debata o odlišném způsobu nastavení WTP pro onkologickou péči.

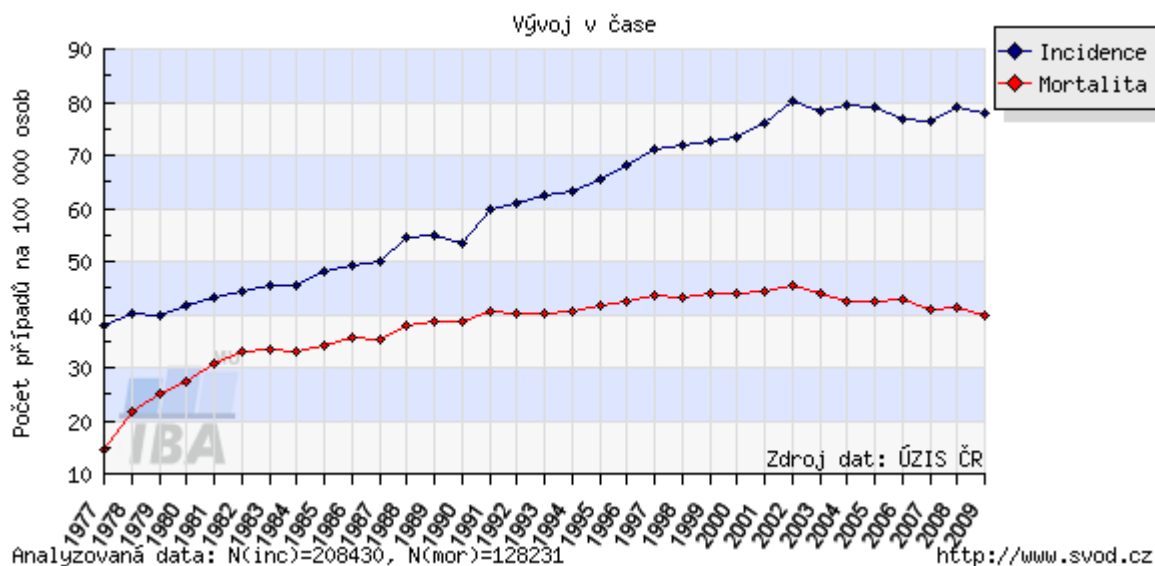


1 KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

1.1 Epidemiologie kolorektálního karcinomu

Jak již bylo řečeno v úvodu této diplomové práce kolorektální karcinom vzhledem ke své incidenci i prevalenci představuje závažný celospolečenský problém jak etický, tak i lékařský a ekonomický. Jeho závažnost spočívá mimo jiné i v tom, že z velké části postihuje pacienty v produktivním věku. Průměrný věk pacienta s kolorektálním karcinomem je sice přibližně 68 let, ale téměř 25 % nemocných je mladších 60 let. V posledních letech však dochází ke stabilizaci mortality, která dokonce vykazuje mírný pokles (graf 1). Tato situace ovšem vede ke zvyšování prevalence, tzn. počtu žijících osob, u kterých byl diagnostikován a léčen kolorektální karcinom.⁹

Graf 1. Časový vývoj incidence a mortality kolorektálního karcinomu (1977-2009)

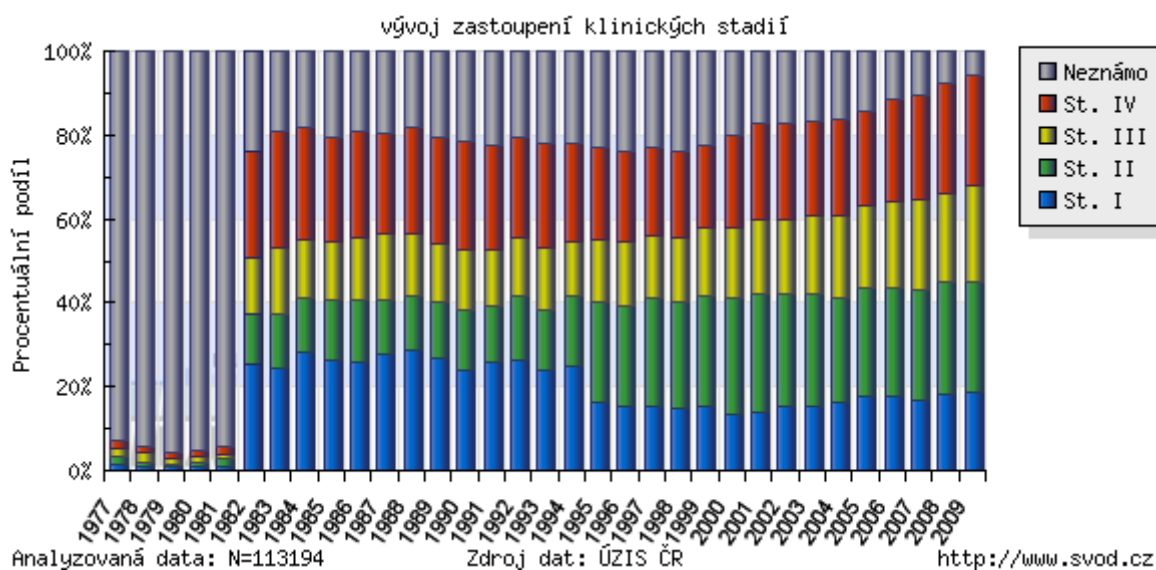


⁹ Srov. DUŠEK, L., et al. *Epidemiologie kolorektálního karcinomu v ČR. Screening kolorektálního karcinomu* [online]. 2012 <<http://www.kolorektum.cz/index.php?pg=pro-odborniky--epidemiologie-kolorektalniho-karcinomu--epidemiologie-kolorektalniho-karcinomu-v-cr>>.



Je všeobecně známo, že záchyt onkologického onemocnění v méně pokročilém klinickém stadiu (anebo nejlépe ve fázi prekancerózy) výrazně zvyšuje naději na dobrý výsledek léčby a na dlouhodobé přežití. Dostupná populační data o kolorektálním karcinomu vystavují v tomto ohledu českému zdravotnictví nelichotivé hodnocení. Z grafu 2 vyplývá, že v ČR je více než 50 % nových pacientů s kolorektálním karcinomem diagnostikováno v klinickém stadiu III nebo vyšším. To samozřejmě významně zhoršuje dosažitelné výsledky léčby, nemluvě o souvisejících nákladech. Situace se nadto v čase nijak nelepší a ani poslední dostupná data nenaznačují pozitivní trend, spíše naopak. Z dostupných dat také vyplývá, že vysoký výskyt pokročilých stadií se týká všech regionů ČR.¹⁰

Graf 2. Zastoupení klinických stadií kolorektálního karcinomu v čase (1977-2009)



Epidemiologická situace je výzvou k posílení všech aktivit směřujících k prevenci kolorektálního karcinomu, v první řadě organizovaného screeningu tohoto onemocnění. Program screeningu dostal v letech 2008-2009 nový rozměr, byla schválena primární screeningová kolonoskopie pro účastníky starší než 55 let.¹¹

¹⁰ DUŠEK, L. et al. Epidemiologie kolorektálního karcinomu v ČR. *Screening kolorektálního karcinomu* [online]. 2012 [cit. 2012-10-03]. Dostupné z: www.kolorektum.cz.

¹¹ Tamtéž



K celkové epidemiologické zátěži české populace významně přispívá také výskyt nádorů kolorekta jako dalších (druhých, případně třetích) primárních nádorů u téhož pacienta. Nemocní s nejrůznějšími nádorovými duplicitami či triplicitami nejsou výjimkou. Samozřejmě existují i kolorektální karcinomy jakožto první primární nádory u téhož nemocného, u kterého je v následujících letech diagnostikován další primární nádor jiné provenience. Detailní analýza historických dat NOR (Národní onkologický registr) odhalila významně narůstající počet mnohotných maligních onemocnění v čase (tabulka1). Zatímco v období do roku 1985 šlo o necelá 3% z celkového počtu diagnostikovaných malignit, v období po roce 1995 již tento podíl překročil 10% a dostupná data z roku 2006 odhalují více než 15% těchto onemocnění. V současnosti se karcinomy kolorekta v postavení dalšího primárního nádoru dají očekávat až u 1100–1200 osob ročně, což je počet, který značně zvyšuje celkovou léčebnou zátěž. Onkologická pracoviště se samozřejmě musí plně věnovat i těmto pacientům. Provedená analýza jasně vylučuje záměnu kolorektálního karcinomu jakožto dalšího primárního nádoru za návrat téhož onemocnění u stejného pacienta, ať již by šlo o relaps nebo o progresi. Nejčastěji se nádory kolorekta, jako další primární nádor, vyskytují po jiných kožních nádorech (C44), u žen po karcinomech prsu a děložního čípku či těla, u mužů potom po karcinomech prostaty, ledvin a močového měchýře. I v případě, že je novotvar kolorekta zachycen opakovaně u téhož pacienta, je mezi oběma diagnózami značný časový odstup a opakovaný záznam v databázi NOR identifikuje druhý primární nádor kolorekta jiné lokalizace včetně morfologie.¹²

Tabulka 1. Kolorektální karcinom jako další primární nádor u téhož pacienta

Hodnocená kategorie	Období 1976-1985	Období 1986-1995	Období 1996-2005
	N= 39 812	N= 59 338	N= 76 891
C18-C21 je prvním novotvarem u pacienta	38 662 (97,1%)	55 354 (93,3%)	68 205 (88,7%)
C18-C21 je dalším primárním novotvarem, prvním novotvarem byl rovněž C18-C21	124 (0,3%)	493 (0,8%)	1 172 (1,5%)
C18-C21 je dalším primárním novotvarem, první novotvar byl jiné diagnózy	1 026 (2,6%)	3 491 (5,9%)	7 514 (9,8%)

Zdroj dat: ÚZIS ČR (NOR)

¹² DUŠEK, L. et al. Epidemiologie kolorektálního karcinomu v ČR. *Screening kolorektálního karcinomu* [online]. 2012 [cit. 2012-10-03]. Dostupné z: www.kolorektum.cz.



1.2 Metastatický kolorektální karcinom a management jeho léčby

Management léčby kolorektálního karcinomu prodělal za posledních deset let značný vývoj. Tento vývoj se týká jak diagnostických metod, tak i používaných léčebných modalit. Dříve dominoval spíše jednoduchý terapeutický postup sestávající se z radikálního chirurgického zákroku, případně kombinovaného s chemoterapií nebo radioterapií. V současnosti převládá snaha o individualizovaný přístup, který se opírá o několik základních principů.

Současný pokrok v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu je součinem celé řady faktorů – nástupu cílené biologické léčby, nových operačních metod, které posunují limity chirurgie metastáz (včetně etapových zákroků na játrech), sofistikovaného načasování jednotlivých výkonů, zavedení nových biomarkerů a v neposlední řadě rozšíření adjuvantní (postresekční) i neoadjuvantní (konverzní, perioperační) farmakoterapie. To vše pak s sebou nese zcela nové nároky na komunikaci v rámci multidisciplinárního týmu.¹³

1.2.1 Zásady léčby metastatického kolorektálního karcinomu

Mezinárodní skupina expertů navrhla, aby se terapie metastatického kolorektálního karcinomu (dále mCRC) řídila následujícími zásadami:

- identifikovat pacienty s omezeným rozsahem metastáz, které by mohly být kompletně odoperované před systémovou terapií nebo po ní;
- naplánovat terapii tak, aby se v ní postupně uplatnily všechny účinné léky (tj. 5-FU nebo capecitabin, oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab, cetuximab nebo panitumumab - (tabulka 2, str. 15);
- přizpůsobit léčbu výkonnostnímu stavu pacienta;
- systémovou terapii zahájit pokud možno invazivnějším režimem obsahujícím biologický lék.¹⁴

¹³ HOŘEJŠÍ, J., Panitumumab v léčbě kolorektálního karcinomu. In: *Medical Tribune CZ* [online]. 2012 [cit. 2012-10-03]. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/13817>.

¹⁴ GOLDBERG, R. et al. The Continuum of Care: A Paradigm for the Management of Metastatic Colorectal Cancer. *The Oncologist*. 2007, č. 1, s. 38-50.



Medián celkového přežití pacientů od diagnózy mCRC je při využití moderních léčebných postupů přibližně 2 roky, bez léčby asi 9 měsíců. U malé části pacientů je i při generalizovaném onemocnění možné dosáhnout dlouhodobé kompletní remise („vyléčení“). Zásadním krokem v rozhodovacím algoritmu pro léčbu generalizovaného CRC je posouzení resekability metastáz (samozřejmě za podmínky současné operability pacienta). Jedině radikální resekce je v současné době považována za standardní postup u operabilních metastáz. Tam, kde není možná resekce z důvodů lokalizace metastázy, funkce zbytkového jaterního parenchymu a komorbidit, je možné zvážit ošetření pomocí ablačních metod jako je radiofrekvenční ablace (RFA), chemoembolizace (TACE) nebo stereotaktická radioterapie (SBRT). Z hlediska léčebné strategie může být u generalizovaného CRC indikovaná neoadjuvantní, adjuvantní (po resekcii primárního nádoru a metastáz) nebo paliativní systémová terapie. Radioterapie má význam zejména v paliaci, pokud metastázy způsobují významné lokální obtíže (například metastázy do CNS, bolestivé kostní metastázy nebo exulcerující podkožní metastázy).¹⁵

1.2.2 Terapie resekovatelných metastáz

Metastazektomie s kurativním záměrem se provádí zejména pro metastázy do jater a plic. Nejdůležitějšími kritérii při zvažování metastazektomie je možnost jejich kompletní resekcce při zachování adekvátních jaterních či plicních funkcí, nepřítomnost neresekovatelných jiných nádorových ložisek a provedení kompletní resekcce primárního nádoru. U některých pacientů mohou být indikovány i opakované resekcce metastáz.¹⁶

¹⁵ Srov. VAN CUTSEM, E. et al. Advanced colorectal cancer: ESTRO clinical practice guidelines for treatment. *ESMO* [online]. 2012 [cit. 2012-10-23]. Dostupné z: <http://www.esmo.org/education-research/esmo-clinical-practice-guidelines/topics/gastrointestinal-tumors.html>.

¹⁶ Srov. BÜCHLER T. Systémová terapie relapsu kolorektálního karcinomu. *Remedia*, 2008; č. 18, s. 424–429. Dostupné: <http://www.remédia.cz/Clanky/Farmakoterapie/Systemova-terapie-relapsu-kolorektalniho-karcinomu/6-L-k1.magarticle.aspx>.



Tabulka 2. Základní léky používané v systémové terapii kolorektálního karcinomu

Lék	Charakteristika	Způsob podání	Toxicita	Využití v léčbě kolorektálního karcinomu
5-fluorouracil	Analog fluorpyrimidinu, cytostatikum ze skupiny antimetabolitů	Intravenózní (kontinuální infuze nebo bolusové podání)	Průjem, myelosuprese, iritace konjunktivální a nosní sliznice, hyperpigmentace v průběhu žil	Základní cytostatikum v adjuvantní, neoadjuvantní a paliativní léčbě
Leucovorin	Kyselina folinová (5-formyl tetrahydrofolát)	Intravenózní, perorální	Potencuje účinek 5-FU	Vždy v kombinaci 5-FU. Potencuje účinek 5-FU (vytváří s fluorouridinem komplex, který blokuje další tvorbu thymidinu)
Capecitabin	Derivát fluorpyrimidinu, cytostatikum ze skupiny antimetabolitů	Perorální	Průjem, hand-foot syndrom, myelosuprese, nauzea	Ekvivalentní infúznímu režimu 5-FU/LV. Využívá se v adjuvanci, neoadjuvanci a paliativní léčbě
Oxaliplatina	Platinové cytostatikum	Intravenózní	Akutní a chronické polyneuropatie, nauzea, zvracení, mírná myelosuprese, alergická reakce	Lék první volby v kombinaci s fluoropyrimidinem v adjuvantní, neoadjuvantní a paliativní terapii
Irinotecan	Inhibitor topoizomerázy I	Intravenózní	Průjem, myelosuprese, zvracení	Paliativní chemoterapie. Podává se v kombinaci s fluoropyrimidinem nebo v monoterapii
Bevacizumab	Rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka proti VEGF	Intravenózní	Tromboembolie (arteriální a venózní), gastrointestinální perforace, zhoršené hojení ran, hypertenze, proteinurie	Metastazující karcinom rektálního tlustého střeva v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin
Cetuximab	Chimerická monoklonální protilátka proti EGFR	Intravenózní	Těžké alergické reakce, exantém, suchá kůže, kožní fisury, průjem, hypomagnesemie	Metastazující kolorektální karcinom, jehož buňky exprimují EGFR a obsahují nemutovaný gen K-ras v kombinaci s chemoterapií nebo samostatně u pacientů, u kterých selhala léčba oxaliplatinou a irinotecanem a kteří nesnáší irinotecan
Panitumumab	Humánní monoklonální protilátka proti EGFR	Intravenózní	Alergická reakce, průjem, hypomagnesemie, exantém	3. linie paliativní terapie metastatického karcinomu, jehož buňky exprimují EGFR a obsahují nemutovaný gen K-ras. Podává se v monoterapii pacientů, u kterých selhala léčba chemoterapeutickými režimy zahrnujícími fluoropyrimidin, oxaliplatinu a irinotecan

Zdroj dat: www.mojemedicina.cz (Kolorektální karcinom 2009)

Je zajímavou a zatím nevyřešenou otázkou, zda má při diagnóze operabilních metastáz u nepředléčeného pacienta ihned následovat chirurgický výkon, nebo má být před ním vymezena neoadjuvantní bio-chemoterapie. Cílem neoadjuvantní systémové



léčby je zmenšení metastáz tak, aby bylo možné provést definitivní metastazektomií s kurativním záměrem. Kromě toho dochází k potlačení či likvidaci mikrometastáz. Možností snížit vysoký počet relapsů (až 65–75%) po jaterní metastazektomií se zabývala nedávno publikovaná studie III. fáze skupiny EORTC 40983¹⁷. Autoři randomizovali 364 pacientů s mCRC a maximálně 4 metastázami do jater k 6 cyklům chemoterapie FOLFOX-4 před operací a 6 cyklům po operaci anebo do kontrolní skupiny bez systémové léčby. Třileté přežívání bez progresu bylo významně vyšší u pacientů s touto perioperační chemoterapií (42% vs. 33%). Tato studie definovala nový standard v léčbě resekovatelných metastáz CRC a v nejnovějších doporučeních NCCN i ESMO je patrný příklon k neoadjuvantní chemoterapii před resekci primárně resekovatelných metastáz. Důvodem pro upřednostnění neoadjuvantní chemoterapie před primární chirurgickou léčbou je i to, že výsledky systémové nebo regionální adjuvantní terapie po metastazektomií nejsou jednoznačné (dvě randomizované studie III. fáze neprokázaly signifikantní zlepšení přežívání pacientů). Podle prvních výsledků neoadjuvantní systémová terapie s přidáním biologických léků bevacizumabu nebo cetuximabu (u pacientů s nemutovaným onkogenem K-ras v nádorových buňkách) dosahuje vysokého procenta léčebných odpovědí a neovlivňuje výrazněji pooperační morbiditu. Je jasné, že nové postupy v léčbě mCRC budou vyžadovat ještě užší spolupráci mezi chirurgy a klinickými onkology, než je tomu dosud.¹⁸

1.2.3 Paliativní léčba 1. linie metastatického kolorektálního karcinomu

Většině pacientů s mCRC není možné nabídnout potenciálně kurativní terapii, nicméně systémová chemoterapie a biologická léčba prokazatelně prodlužují celkové přežití pacientů a příznivě ovlivňují symptomy nádorové nemoci. Při použití optimálního léčebného režimu se navíc daří dosáhnout resekovability u asi 30% pacientů

¹⁷ NORDLINGER, B. et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2008, č. 9617, s. 1007-1016.

¹⁸ Srov. BÜCHLER, T. Strategie a cíle léčby nemocných s kolorektálním karcinomem. *Kolorektální karcinom* 2009. 2009, roč. 5, speciální příloha, s. 31-37.



s původně neresekovatelnými metastázami v játrech nebo plicích, což u asi 25% z nich vede k dlouhodobé kompletní remisi.¹⁹

Bylo prokázáno, že režimy kombinující 5-FU/LV (5 - fluorouracil s biomodulátorem leukovorinem) s oxaliplatinou (FOLFOX) nebo irinotecanem (FOLFIRI) vedou ve srovnání se samotným 5-FU/LV k vyššímu procentu terapeutických odpovědí a delšímu přežití. Proto je u pacientů v adekvátním klinickém stavu vhodné zahájit terapii jednou z těchto kombinací, zvláště v případě, že je cílem terapie resekabilita metastáz nebo primárního nádoru.²⁰

Účinnost léčby režimy doporučenými pro 1. linii paliativní terapie se zvýší přidáním biologického léku bevacizumabu nebo cetuximabu/panitumumabu. Kombinace chemoterapie + bevacizumab + cetuximab však celkové přežití zhoršuje.²¹

Cetuximab je účinný jen u pacientů s nemutovaným (wild type) onkogenem K-ras v nádorových buňkách. Registrační omezení dále vyžaduje expresi EGFR nádorem, i když tento znak není podle klinických studií prokázáným prediktivním faktorem. Cetuximab lze podávat v monoterapii, kombinaci s irinotecanem či režimy FOLFOX, XELOX, FOLFIRI a XELIRI. Pacienti, kteří jsou schopni snášet intenzivnější režim, proto zahajují chemoterapii pro metastatické onemocnění režimy kombinujícími 5-FU/LV nebo capecitabin s oxaliplatinou nebo irinotecanem a biologickým lékem bevacizumabem, nebo u pacientů bez mutace K-ras v nádoru, cetuximabem.²²

¹⁹ BÜCHLER, T. Strategie a cíle léčby nemocných s kolorektálním karcinomem. *Kolorektální karcinom 2009*. 2009, roč. 5, speciální příloha, s. 31-37.

²⁰ Srov. TOURNIGAND, C. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2003, roč. 22, č. 2, s. 229-237.

²¹ Srov. TOL, J. et al. Chemotherapy, Bevacizumab, and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009, č. 6, s. 563-572.

²² Tamtéž



2 PANITUMUMAB V LÉČBĚ METASTATICKÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

Cílená biologická léčba se jako součást individualizované medicíny stává standardní terapií onkologických pacientů. Panitumumab řadíme mezi relativně nové, nadějně léčivé látky, které jsou jednou z možností účinné cílené terapie v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu. Použit však může být pouze u pacientů s nemutovaným (wild type) genem K-ras, který slouží jako biomarker pro individualizovanou léčbu. V České republice je panitumumab hrazen ze zdravotního pojištění a v síti komplexních onkologických center je podáván od roku 2008 jako léčivý přípravek Vectibix.

Výbor CHMP (Výbor pro léčivé přípravky Evropské lékové agentury) dospěl k závěru, že přínosy přípravku Vectibix převyšují jeho rizika, a proto doporučil, aby mu bylo uděleno rozhodnutí o registraci (o životním cyklu léčiv, viz kapitola 3.1 Životní cyklus léčivého přípravku). Přípravku Vectibix tak bylo uděleno „podmíněné schválení“. Znamená to, že se očekávají další poznatky o tomto léčivém přípravku, zejména týkající se jeho bezpečnosti a účinnosti u pacientů s nádory, které obsahují divoký typ genu K-ras.²³

Nové léky na bázi monoklonálních protilátek přinášejí v posledních dvou desetiletích zcela nové možnosti do terapie (nejen) nádorových onemocnění. Lze je snadno identifikovat podle toho, že ve svém názvu mají vždy příponu mab – tedy Monoclonal AntiBody. Vyznačují se vysokou specificitou, dovolují cílenou léčbu s významně vyšší účinností než klasická chemoterapie. První byly od poloviny osmdesátých let minulého století myšího původu (100% myší protein – přípona - momab), později se pak zaváděly monoklonální protilátky chimerické (pouze 34% myšího proteinu – ty mají příponu -ximab, např. cetuximab) a humanizované (jen 5 až 10% myšího proteinu – s příponou -zumab, např. trastuzumab), aby se dnes dospělo

²³ Srov. Databáze léků: Vectibix. SÚKL. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. 2010, 2012 [cit. 2012-10-10]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0029249&tab=info>.



k protilátkám plně humánním – zcela bez cizorodé bílkoviny (s příponou -mumab, což je právě panitumumab). Ty předčí všechny předchozí typy nejen vyšší účinností, ale především větší bezpečností a výrazně nižším výskytem nežádoucích účinků (především odstranění imunogenicity).²⁴

2.1 Mechanismus účinku a použití Panitumumabu

Panitumumab je první, ke klinickému užití schválená rekombinantní, plně humánní, monoklonální protilátka IgG2 (podtřída imunoglobulinu), která se s vysokou afinitou a specificitou váže na extracelulární doménu receptoru pro epidermální růstový faktor (dále EGFR); k nádorům s poruchou regulace EGFR patří gliomy, karcinomy hlavy a krku, plic, ledvin, tlustého střeva, močového měchýře, jícnu, žaludku, pankreatu, u mužů pak prostaty, u žen karcinomy prsu, ovaria a děložního čípku. Tato vazba vede k inhibici buněčného růstu a proliferace, k indukci apoptózy a snížení produkce interleukinu-8 a vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (dále VEGF). Panitumumab tak blokuje růst a proliferaci nádorových buněk i angiogenezi na zcela novém principu, odlišném od standardní neselektivní chemoterapie. Přímá vazba na EGFR zabraňuje aktivaci těchto receptorů a následné kaskádě nitrobuněčných dějů, díky čemuž je omezena invaze nádorových buněk do dalších tkání a rozšíření nádoru na další místa.²⁵

Panitumumab je určen v monoterapii k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím EGFR a vykazujícím expresi nemutovaného (wild-type) onkogenu K-ras, u kterých selhala léčba chemoterapeutickými režimy zahrnujícími fluoropyrimidin, oxaliplatinu a irinotekan. U pacientů s nemutovaným K-ras vede léčba panitumumabem k významnému zvýšení počtu léčebných odpovědí a k výraznému snížení rizika progresu (až na polovinu). Jako plně humánní protilátka má výrazně nižší výskyt reakcí při infuzi či tvorby protilátek, jakož i nežádoucích

²⁴ Srov. HOŘEJŠÍ, J., Panitumumab v léčbě kolorektálního karcinomu. In: *Medical Tribune CZ* [online]. 2012 [cit. 2012-10-03]. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/13817>.

²⁵ Srov. Tamtéž



účinků než všechny ostatní režimy; nejčastěji se uvádějí kožní reakce (vyrážka připomínající akné, která je vnímána jako známka dobré reakce na terapii).²⁶

Panitumumab (Vectibix) schválil FDA (Food and Drug Administration; Úřad pro kontrolu potravin a léčiv) v roce 2006 pro léčbu pacientů s pokročilým kolorektálním karcinomem exprimujícím EGFR při progresi onemocnění nebo po selhání terapie na bázi flouropyrimidinů, oxaliplatinu nebo irinotekanu, EMEA pak pro léčbu pacientů s pokročilým kolorektálním karcinomem exprimujícím EGFR a s nemutovaným K-ras po selhání standardní chemoterapie.²⁷

Z předchozích informací tak vyplývá, že:

- mutace genu K-ras predikuje absenci klinického benefitu z léčby panitumumabem;
- účinnost panitumumabu v monoterapii je omezena na pacienty s wild-type (nemutovaným) onkogenem K-ras;
- toxicita panitumumabu je dobře zvládnutelná, s jeho podáváním nejsou spojeny žádné závažné infuzní reakce a není nutná žádná premedikace;
- podle předběžných dat vykazuje panitumumab dobrý bezpečnostní profil i v kombinaci s chemoterapií založenou na irinotekanu a oxaliplatině.²⁸

2.2 Výzkum a přínos přípravku Vectibix

Přípravek Vectibix byl zkoumán ve třech hlavních studiích (mezinárodní randomizované studie). Do první z těchto studií bylo zařazeno celkem 463 pacientů s metastatickou rakovinou tlustého střeva nebo konečníku, u nichž došlo ke zhoršení onemocnění během nebo po absolvování předchozí léčby zahrnující fluoropyrimidin, oxaliplatinu a irinotekan. Účinky přípravku Vectibix podávaného za souběžného nasazení „nejlepší podpůrné léčby“ byly srovnávány s účinky nasazení pouze nejlepší podpůrné léčby. Nejlepší podpůrná léčba jsou veškeré léčivé přípravky či techniky, které pacientům pomáhají, například antibiotika, léky proti bolesti, transfuze

²⁶ Srov. HOŘEJŠÍ, J., Panitumumab v léčbě kolorektálního karcinomu. In: *Medical Tribune CZ* [online]. 2012 [cit. 2012-10-03]. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/13817>.

²⁷ Srov. Tamtéž

²⁸ Srov. Tamtéž



a chirurgické zákroky, ale nikoli jiné protinádorové léčivé přípravky. Hlavním měřítkem účinnosti byla doba přežití bez progresse onemocnění (doba, po kterou pacienti přežívali, aniž by u nich došlo ke zhoršení onemocnění). Výsledky studie byly vyhodnocovány zvlášť u 243 pacientů s nádory s divokým typem genu K-ras, a zvlášť u 184 pacientů s nádory s mutovaným genem K-ras.²⁹

Do druhé hlavní studie bylo zařazeno 1 183 pacientů s metastatickou rakovinou tlustého střeva nebo konečníku, kteří dosud nepodstoupili léčbu metastatické rakoviny. V rámci této studie byl přípravek Vectibix užíván v kombinaci s chemoterapií FOLFOX porovnáván se samotnou chemoterapií. Hlavním měřítkem účinnosti byla doba přežití bez progresse onemocnění.³⁰

Do třetí hlavní studie bylo zařazeno 1 186 pacientů s metastatickou rakovinou tlustého střeva nebo konečníku, kteří již byli v minulosti léčeni. V rámci této studie byl přípravek Vectibix užíván v kombinaci s chemoterapií FOLFIRI porovnáván se samotnou chemoterapií. Hlavním měřítkem účinnosti byla doba přežití bez progresse onemocnění a celková doba přežití.³¹

Pacienti s nádory vykazujícími divoký typ genu K-ras, kterým byl podáván přípravek Vectibix v kombinaci s nejlepší podpůrnou léčbou, žili bez zhoršení onemocnění v průměru 12,3 týdne. Pacienti, kteří podstoupili pouze nejlepší podpůrnou léčbu, žili bez zhoršení onemocnění v průměru 7,3 týdne. Naopak u pacientů s nádory s mutovaným genem K-ras nevykázal přípravek Vectibix žádný účinek – pacienti v obou skupinách žili bez zhoršení onemocnění v průměru přibližně po dobu 7,3 týdne.³²

Ve druhé studii pacienti s divokým typem genu K-ras, kterým byl podáván přípravek Vectibix v kombinaci s chemoterapií FOLFOX, žili bez zhoršení

²⁹ Srov. Databáze léků: Vectibix. SÚKL. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. 2010, 2012 [cit. 2012-10-10]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0029249&tab=info>.

³⁰ Srov. Tamtéž

³¹ Srov. Tamtéž

³² Srov. Tamtéž



onemocnění 10 měsíců. Oproti tomu pacienti, kterým byla podávána pouze chemoterapie FOLFOX, žili 8,6 měsíce.³³

Ve třetí studii pacienti s divokým typem genu K-ras, kterým byl podáván přípravek Vectibix v kombinaci s chemoterapií FOLFIRI, žili 14,5 měsíce, zatímco pacienti, kterým byla podávána pouze chemoterapie FOLFIRI, žili 12,5 měsíce. Pacienti, kterým byl podáván přípravek Vectibix, také vykazovali delší dobu do zhoršení onemocnění: 6,7 měsíce oproti 4,9 měsíce.³⁴

³³ Srov. Databáze léků: Vectibix. SÚKL. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. 2010, 2012 [cit. 2012-10-10]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0029249&tab=info>.

³⁴ Srov. Tamtéž



3 LÉKOVÁ POLITIKA V ČESKÉ REPUBLICE

Léková politika státu je ve smyslu obecně akceptované koncepce WHO (Světová zdravotnická organizace) součástí zdravotní politiky státu. Zdravotní politika státu představuje souhrn politických aktivit, které mají vliv na zdraví různých společenských skupin a populace dané země.³⁵

Mezi cíle lékové politiky patří:

- povinnost státu zajistit účinná, bezpečná a kvalitní léčiva pro své občany
- povinnost státu zajistit, aby za limitovaný objem finančních prostředků byl zabezpečen maximální objem péče, od kterého lze očekávat zvyšování kvality života lidí
- povinnost státu zajistit, aby tato péče byla poskytnuta občanům, kteří ji skutečně potřebují.³⁶

Jak již bylo řečeno, velice důležitou roli v tvorbě lékové politiky plní stát. Na lékové politice se ale podílejí i další subjekty, mezi které patří Státní ústav pro kontrolu léčiv, Poslanecká sněmovna České republiky, Ministerstvo financí České republiky, Ministerstvo zdravotnictví České republiky, zdravotní pojišťovny, výrobci léčiv, distributoři léčiv, lékárníci, lékaři, odborné lékařské společnosti a občané České republiky.

- **Státní ústav pro kontrolu léčiv** - SÚKL zajišťuje, aby se v praxi a při klinickém hodnocení používala pouze farmaceuticky jakostní, účinná a bezpečná léčiva, jakostní a bezpečné suroviny pro výrobu a přípravu léčiv a bezpečné a funkční zdravotnické prostředky s informacemi popisujícími jejich objektivně zjištěné vlastnosti a aby údaje z výzkumu léčiv a zdravotnických prostředků byly věrohodné a byly získávány eticky. SÚKL je správním úřadem s celostátní působností podřízeným Ministerstvu

³⁵ PRÁZNOVCOVÁ, L., STRNAD, L. Zdraví, zdravotnictví a léková politika, 2005.

³⁶ Srov. Tamtéž.



zdravotnictví. V jeho čele stojí ředitel, kterého jmenuje a odvolává ministr zdravotnictví, pokud zvláštní zákon v oblasti léčiv nestanoví jinak. Činnost SÚKL je dána primárně zákonem č. 70/2013, který od 2. 4. 2013 novelizuje zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech). Dále pak zákonem č. 167/1998 Sb., o návykových látkách a o změně některých dalších zákonů, zákonem č. 160/1992 Sb., o zdravotní péči v nestátních zdravotnických zařízeních, a zákonem č. 40/1995 Sb., o regulaci reklamy a o změně a doplnění zákona č. 468/1991 Sb., o provozování rozhlasového a televizního vysílání. Činnost SÚKL v oblasti cen a úhrad léčiv je dána zákonem č. 298/2011 Sb., který mění zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, zákonem č. 265/1991 Sb., o působnosti orgánů České republiky v oblasti cen, a zákonem č. 526/1990 Sb., o cenách. Činnost SÚKL v oblasti lidských tkání a buněk je dána zákonem č. 296/2008 Sb., o zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka a o změně souvisejících zákonů (zákon o lidských tkáních a buňkách). Činnost SÚKL v oblasti zdravotnických prostředků je dána zákonem č. 123/200 Sb., o zdravotnických prostředcích a o změně některých souvisejících zákonů.³⁷ Mezi kompetence tohoto ústavu patří rozhodování o maximálních cenách léčivých přípravků a o podmínkách jejich úhrad.

- **Poslanecká sněmovna České republiky** – Poslanecká sněmovna a Senát zřídili v rámci výboru pro sociální a zdravotní politiku podvýbor pro lékovou politiku a úhrady zdravotní péče.
- **Ministerstvo financí České republiky** – MF ČR zodpovídá za cenovou regulaci léčiv. Systém cenové regulace vychází ze zákona č. 526/1990 Sb. o cenách a příslušných prováděcích předpisech.
- **Ministerstvo zdravotnictví České republiky** – MZ ČR je podle zákona č. 2/1969 Sb. ústředním orgánem státní správy pro léčiva a prostředky zdravotnické techniky. Mezi jeho kompetence patří také stanovování úhrad,

³⁷ Srov. Přehled nejdůležitějších právních předpisů. SÚKL: *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. 2010, 2012 [cit. 2012-10-18]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/prehled-nejdulezitejsich-pravnich-predpisu>.



kdy za tímto účelem byla v rámci MZ ČR stanovena Kategorizační komise. Tato komise působí jako poradní orgán MZ ČR v oblasti posuzování léčiv s platnou registrací a jejich zařazení mezi léčiva hrazená z prostředků veřejného zdravotního pojištění v souladu se **zákonem č. 298/2011 Sb., který mění zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění.**³⁸

- **Zdravotní pojišťovny** – V současné době se na českém trhu nachází osm zdravotních pojišťoven (stav v roce 2013), které se řídí **zákonem č. 298/2011 Sb., který mění zákon č. 48/1997 S. o veřejném zdravotním pojištění**, na jehož základě kontrolují poskytování a využívání zdravotní péče, hrazené ze zdravotního pojištění.
- **Výrobci léčiv** – V České republice působí dvě hlavní asociace výrobců léčivých přípravků (Mezinárodní asociace farmaceutických společností a Česká asociace farmaceutických firem). Tyto společnosti se zabývají výzkumem, vývojem, výrobou, obchodem, propagací, marketingem v oblasti humánních léčivých přípravků a také informatikou v oblasti farmaceutického průmyslu. Jsou také aktivní v oblasti lékové politiky, kde se snaží prosazovat transparentní pravidla do procesu stanovování úhrad za léky.³⁹
- **Velkodistributoři léčiv** - Asociace velkodistributorů léčiv (AVEL) v České republice sdružuje čtyři velkoobchodní farmaceutické společnosti (stav v roce 2013). AVEL garantuje zákazníkům i odborné veřejnosti profesionalitu a solidnost svých členů a zabývá se také kontrolou trhu s léčivými přípravky.
- **Lékárníci** – Lékárníci svoji činnost vykonávají na základě **zákona č. 220/1991 Sb. o České lékařské komoře, České stomatologické komoře a České lékárnické komoře**. Jsou povinni se sdružovat v České lékárnické komoře, která zaručuje odbornou a etickou úroveň povolání a garantuje vzdělání farmaceutů. Komora je oprávněna k účasti na jednáních o stanovování cen léčiv a tvorbě sazebníků pro lékárny, aktivně se tak podílí na lékové politice České republiky.⁴⁰

³⁸ Srov. Přehled nejdůležitějších právních předpisů. *SÚKL: Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. 2010, 2012 [cit. 2012-10-18]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/prehled-nejdulezitejsich-pravnich-predpisu>.

³⁹ Srov. Tamtéž

⁴⁰ Srov. Tamtéž



- **Lékaři** – Lékaři se stejně jako lékárníci sdružují dle výše jmenovaného zákona do České lékařské komory (případně České stomatologické komory). Na lékové politice se podílí především preskripcí léčivých přípravků.
- **Občané** – Občané vstupují do lékové politiky jako konzumenti zdravotní péče, ale také jako plátcí zdravotní péče. Mohou se sdružovat v dobrovolných sdruženích jako např. Svaz pacientů.

3.1 Životní cyklus léčivého přípravku

3.1.1 Fáze životního cyklu léčiv

Fáze životního cyklu léčiv můžeme rozdělit podle tří pohledů:

- Fáze dle regulačního pohledu: - předregistrační
- registrační
- postregistrační
- Fáze dle komerčního pohledu: - identifikace portfolia
- před uvedením na trh
- po uvedení na trh
- life cycle management
- Fáze dle klinického pohledu: - přípravek nový – převážně klinické studie
- přípravek v praxi ověřený⁴¹

Z těchto tří pohledů zde bude podrobněji rozveden pohled regulační pro jeho přehlednost.

3.1.1.1 Předregistrační fáze

Předregistrační fázi předchází výzkum a vývoj nových léčivých látek. Výzkum využívá tzv. „knihoven nových látek“, které jsou buď izolovány z přírodních zdrojů, nebo syntetizovány pomocí moderních chemických metod. Cílem výzkumu je výběr právě takových molekul, které budou bezpečné, účinné a efektivní (finančně a časově co nejméně náročné na výrobu).

⁴¹ DEML, J. Životní cyklus léčivého přípravku. In: *PharmAround: interaktivní platforma* [online]. Brno, 2012 [cit. 2012-10-18]. Dostupné z: <http://www.pharmaround.cz/userfiles/file/Prednasky/Lifecycle.pdf>.



Nedílnou součástí předregistrační fáze jsou klinická hodnocení léčiv/klinické studie léčiv (dále KH/KS). Tato KH/KS jsou regulovány **zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech)**, dále jsou upravena **směrnicí 2001/20/EC a vyhláškou č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků**. Dále musí s KH/KS daného léčivého přípravku souhlasit SÚKL, etická komise a především subjekt klinického hodnocení.⁴²

3.1.1.2 Registrační fáze

Pod pojmem registrace léčivého přípravku se rozumí schvalovací řízení, kterým musí léčivý přípravek projít před uvedením na trh. Hlavními hodnotiteli při registraci léčiv jsou v České republice SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv) a pro Evropskou unii EMA (Evropská léková agentura). Hodnocena je především účinnost, jakost a bezpečnost registrovaného léčivého přípravku. Hodnocení je založeno na souladu předložené dokumentace s právními předpisy a nejnovějšími vědeckými poznatky. Výstupem hodnocení je pak rozhodnutí o registraci, které platí 5 let od nabytí jeho právní moci.⁴³

Registrační fáze léčivých přípravků je legislativně upravena **zákonem č. 70/2013 Sb., který novelizuje zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů a dále vyhláškou č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků**. Registrace léčivých přípravků v České republice probíhá v souladu s legislativou Evropské unie, která vydala nařízení **Regulation (EC) No 726/2004** (ustanovení o centralizované proceduře), **Regulation (EC) No 1901/2006** (ustanovení o léčivých přípravcích pro pediatrické účely) a **směrnicí 2001/83/EC** (kodex, týkající se použití humánních léčivých přípravků). Dále je nutné se řídit pokyny SÚKL a EMA.⁴⁴

⁴² Srov. DEML, J. Životní cyklus léčivého přípravku. In: *PharmAround: interaktivní platforma* [online]. Brno, 2012 [cit. 2012-10-18]. Dostupné z: <http://www.pharmaround.cz/userfiles/file/Prednasky/Lifecycle.pdf>.

⁴³ Srov. Tamtéž

⁴⁴ Srov. DEML, J. Životní cyklus léčivého přípravku. In: *PharmAround: interaktivní platforma* [online]. Brno, 2012 [cit. 2012-10-18]. Dostupné z: <http://www.pharmaround.cz/userfiles/file/Prednasky/Lifecycle.pdf>.



3.1.1.3 Poregistrační fáze

Do poregistrační fáze spadá již dříve zmiňovaná IV. fáze KH/KS, ve které je sledovaná farmakovigilance (tzv. “léková bdělost“), tedy studium a detekce nežádoucích účinků a jiných problémů spojených s podáváním léčivého přípravku. Povinnost hlásit nežádoucí účinky léčivých přípravků mají ze zákona lékaři, lékárníci, držitelé rozhodnutí o registraci a provozovatelé. Data jsou sbírána v elektronické podobě přes webové stránky SÚKL v podobě formuláře hlášení podezření na nežádoucí účinek léčiva a následně pak vyhodnocována. Na základě těchto hodnocení může dojít ke změně indikace, rozšíření indikace nebo úplnému zákazu použití léčiva. Mezi další úkoly SÚKL v této fázi patří schvalování změn v registraci, ukončování a prodlužování registrací.⁴⁵

Další součástí poregistrační fáze mohou být tzv. neintervenční poregistrační studie. Tyto studie musí být od 1. 1. 2008 hlášeny SÚKL. Jsou to studie, při kterých se léčivé přípravky používají v souladu se schváleným schématem užívání při registraci. Účelem těchto studií je posouzení a kvantifikace bezpečnostního rizika, vztahujícího se k registrovanému léčivému přípravku.⁴⁶

3.1.2 Regulace cen a úhrad léčivých přípravků

Léčivé přípravky, které jsou hrazené ze zdravotního pojištění, jsou regulovány na dvou úrovních. Nejprve je regulována maximální cena pro výrobce, kterou stanovuje SÚKL a výrobce ji nesmí překročit. Je však možno léčivý přípravek obchodovat za cenu nižší. Další stupeň cenové regulace probíhá na úrovni distributorů a lékáren, kde je Ministerstvem zdravotnictví regulována maximální výše obchodní přírážky. Léčivé přípravky, které nejsou hrazené z veřejného zdravotního pojištění, nejsou regulovány jak na úrovni výrobce, tak ani na úrovni trhu. Při jejich regulaci se uplatňuje konkurenční prostředí a tržní mechanismy.⁴⁷

⁴⁵ Srov. DEML, J. Životní cyklus léčivého přípravku. In: *PharmAround: interaktivní platforma* [online]. Brno, 2012 [cit. 2012-10-18]. Dostupné z: <http://www.pharmaround.cz/userfiles/file/Prednasky/Lifecycle.pdf>.

⁴⁶ Srov. Tamtéž

⁴⁷ Srov. Tamtéž



Maximální cenu pro výrobce stanovuje od 1. 1. 2008 SÚKL dle zákona č. 298/2011 Sb., který mění zákon č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů. Maximální cena pro výrobce je stanovena na základě výrobní ceny nejbližší terapeuticky účinného léčivého přípravku v České republice nebo Evropské unii, nebo průměru tří nejnižších výrobních cen ve státech Evropské unie, nebo na základě průměru výrobních cen v zemích referenčního koše v Evropské unii.⁴⁸

Cena pro konečného uživatele léčivého přípravku je od 1. 1. 2008 stanovena SÚKL. Výše úhrady je stanovována na základě správního řízení, kterého se účastní zdravotní pojišťovna a výrobce léku. Metodiky na jejichž základě jsou maximální ceny léčivých přípravků určovány, jsou dostupné na webových stránkách SÚKL.⁴⁹

Nedílnou součástí stanovování cen a úhrad léčivých přípravků je farmakoekonomická analýza. Využívány jsou především:

- Analýza nákladové efektivity (CEA – cost-effectiveness analysis), při které jsou porovnávány finanční náklady s klinickou účinností léčby. Výsledkem této analýzy jsou náklady na klinickou jednotku.
- Analýza nákladové užitečnosti (CUA – cost – utility analysis), kdy je zohledňován zdravotní stav a kvalita života pacienta (QALY).
- Analýza dopadu na rozpočet (BIA – budget impact analysis), která vyjadřuje inkrementální náklady, vyplývající ze zavedení nového léčivého přípravku.⁵⁰

⁴⁸ Srov. Změny v cenové a úhradové regulaci platné od ledna 2008. SÚKL: *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha, 2010, 2012 [cit. 2012-10-23]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/zmeny-v-cenove-a-uhradove-regulaci-platne-od-ledna-2008>.

⁴⁹ Srov. Tamtéž

⁵⁰ Srov. ŘÍHOVÁ, Barbora. FE v procesu stanovování cen a úhrad léčivých přípravků. In: *PharmAround: interaktivní platforma* [online]. 2011, 2012 [cit. 2012-10-23]. Dostupné z: <http://www.pharmaround.cz/cz/materialy-a-publikace/materialy-z-odbornych-prednasek/stanovovani-cen-a-uhrad-lecivych-pripravku/>.



3.2 Farmakoekonomika jako součást lékové politiky

Farmakoekonomika je interdisciplinární obor (součást zdravotní ekonomie), 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 zdravotních systémů. Primárním cílem je alokace zdrojů takovým směrem, kde je zaručena jejich návratnost nebo úspora v dlouhodobých ukazatelích.⁵¹

Faktem je, že výdaje za léky rostou závratným tempem a je stále větší rozdíl mezi tím, kolik peněz je do zdravotnictví vkládáno a tím, kolik peněz je skutečně potřeba. Hlavním důvodem této situace je používání stále nákladnějších technologií a také stárnutím populace, která tak spotřebovává větší množství zdravotní péče a větší množství nákladných léčivých přípravků. Mezi další důvody patří především zvyšování nároků na bezpečnost a kvalitu léčivých přípravků, kde vznikají větší finanční nároky na výzkum, vývoj a distribuci léčivého přípravku. Nemalý podíl má také rozvoj diagnostických metod, kdy se nejen díky včasné detekci zvyšuje počet nemocných určených k léčbě, ale také stoupají náklady na stanovení jednotlivých diagnóz. Vzniká tak nedostatek prostředků uvnitř systému zdravotní péče a je proto potřeba hodnotit výhodnost vložených investic. Farmakoekonomika umožňuje dát do vztahu náklady (cost) a dosažené výsledky (effectiveness, outcomes) a může se tak být nápomocna při alokaci zdrojů ve zdravotnictví.⁵²

Farmakoekonomika a státní léková politika jsou neoddělitelné pojmy. Jejich jednotlivé cíle a cíl společný ukazuje tabulka 3 (str. 31).

⁵¹ DOLEŽAL, T. Základní farmakoekonomické metody a pojmy. *Česká a slovenská psychiatrie* [online]. 2010, č. 1, s. 30-32 [cit. 2012-10-19]. Dostupné z: <http://www.cspsychiatr.cz/detail.php?stat=5>.

⁵² Srov. Tamtéž



Tabulka 3. Cíle farmakoekonomiky a lékové politiky

Cíle lékové politiky	Cíle farmakoekonomiky
Zajistit dostupnost kvalitních, účinných a bezpečných léčiv pro ty pacienty, kteří je potřebují, za přijatelnou cenu	Předkládat relevantní informace pro rozhodování o ekonomicky a medicínsky nejvhodnějším způsobu terapie
Společný cíl	
Hledání a nalézání optimálních přístupů k racionální kontrole výdajů na léčiva z veřejných prostředků.	

Zdroj dat: J. Suchopár (1998)

Velice důležitými prvky, ze kterých farmakoekonomika vychází, jsou klinický výzkum a klinické studie, zmiňované v kapitole 3.2.1.1.1 Klinické hodnocení humánních léčivých přípravků. Rozdíly mezi farmakoekonomikou a klinickými hodnoceními ukazuje tabulka 4.

Tabulka 4. Rozdíly mezi klinickým výzkumem a farmakoekonomikou

	Farmakoekonomika	Klinický výzkum
Hlavní cíl	Účinnost (efficiency) v běžné praxi	Účinnost (efficacy) v definovaných podmínkách
Uspořádání studií	Farmakoekonomická analýza, která může vycházet z klinických hodnocení	Randomizované, zaslepené klinické studie
Použité prostředky	Náklady a výsledky	Účinnost a bezpečnost
Fáze hodnocení	Obvykle IV. fáze klinického hodnocení léčivého přípravku	Obvykle II. až IV. fáze vývoje léčivého přípravku
Časový rámec	Dlouhodobý	Obvykle krátkodobý
Prostředí	Normální klinická praxe	Ideální klinická praxe

Zdroj dat: J. Suchopár (1998)

3.2.1 Farmakoekonomická analýza

Finanční prostředky k léčbě pacientů by měly být vynakládány především účelně a k porovnání této účelnosti slouží právě farmakoekonomická analýza. Na jejím základě jsou pak přijímána rozhodnutí, která jsou maximálně prospěšná pro pacienty



a zároveň výhodná z ekonomického hlediska. Při farmakoekonomické analýze jsou komplexně hodnoceny náklady na léčbu, účinnost léčivého přípravku a také jeho bezpečnost a kvalita.⁵³

Na základě farmakoekonomické analýzy dochází k rozhodování, kdy běžnou strategií analýzy je porovnávání dvou variant léčby. Jednou variantou je tak léčba zkoumaným léčivým přípravkem (skupinou léčivých přípravků) a druhá varianta je buď jiná terapie, nebo také vůbec žádná. Je také důležité si stanovit správná kritéria rozhodování, jako jsou už zmiňované účinnost, bezpečnost a ekonomická racionalita. Dále pak těmto kritériím přiřadit váhy důležitosti a především mít k analýze dostatek relevantních informací.⁵⁴

Všechny farmakoekonomické analýzy jsou založeny na porovnávání nákladů na farmakologickou léčbu a následných přínosů z jejich použití.

3.2.2 Náklady na farmakologickou léčbu

Náklady na zdravotnictví jsou definovány jako souhrn zdrojů, vyjádřených v peněžních jednotkách, spotřebovaných při uspokojování zdravotnických potřeb.⁵⁵ Také je důležité vyčlenit pojem peněžní výdaje, kdy se léky stávají výdajem až po jejich použití při léčbě, nikoliv nákupem léků lékárnou a jejich umístěním ve skladu léčiv.⁵⁶

Náklady mohou být dále členěny podle toho, jak jsou tyto náklady financovány (přímé zdravotnické, přímé nezdravotnické), nebo podle toho, jak souvisí s cíli studie (relevantní, irelevantní) nebo také podle jejich charakteru (fixní, variabilní).

- Fixní náklady jsou náklady, které nejsou ovlivněné množstvím produkovaných zdravotnických služeb. Patří mezi ně např. náklady na provoz budov.

⁵³ Srov. PRÁZNOVCOVÁ, L., STRNAD, L. Zdraví, zdravotnictví a léková politika, 2005.

⁵⁴ Srov. VLČEK, J. et al. *Základy farmakoepidemiologie, farmakoekonomiky, farmakoinformatiky*. 2005, 88 s.

⁵⁵ Srov. PRÁZNOVCOVÁ, L., STRNAD, L. Zdraví, zdravotnictví a léková politika, 2005.

⁵⁶ Srov. Tamtéž



- Variabilní náklady jsou náklady, které se mění podle počtu ošetřených pacientů a objemu poskytnutých služeb. Patří sem zejména spotřeba zdravotnického materiálu.
- Relevantní a irelevantní náklady jsou takové náklady, které jsou důležité pro subjekt, který farmakoekonomickou analýzu provádí. Tento subjekt si sám určuje, které náklady jsou pro něj relevantní a které irelevantní. Mezi relevantní náklady patří především takové náklady, které si subjekt sám hradí.
- Přímé zdravotnické náklady jsou takové, které souvisejí s léčbou daného onemocnění a jsou hrazeny z veřejných zdrojů. Patří sem např. úhrada léčivého přípravku.
- Přímé nezdravotnické náklady sice také souvisejí s léčbou daného onemocnění, ale nejsou hrazeny z veřejného zdravotního pojištění. Do této skupiny patří např. doplatky za léky.⁵⁷

3.2.3 Přínosy farmakologické léčby

Pro hodnocení přínosů farmakologické léčby je nutno použít ukazatelů (indikátorů), kdy se mezi nejdůležitější řadí:

- Střední délka života (naděje na dožití) je statistický údaj, který udává průměrný věk, kterého dosahují členové sledované populace. Tento indikátor se ve farmakoekonomických studiích používá tam, kde hlavním kritériem léčivého přípravku je prodloužení délky života. Tento ukazatel však informuje o kvantitativním prodloužení života nemocného, nemůžeme z něj ale usuzovat na kvalitu života.
- Rok života standardizované kvality (QALY - quality adjusted life year), kdy na rozdíl od indikátoru střední délky života je zohledněna i jeho kvalita. QALY je určeno koeficientem v rozsahu 0 – 1, kdy číslo 1 znamená plné zdraví a číslo 0

⁵⁷ Srov. CICVÁRKOVÁ, Martina. *VYUŽITÍ FARMAKOEKONOMIKY A DALŠÍCH EKONOMICKÝCH METOD V LÉKOVÉ POLITICE. MEZINÁRODNÍ KOMPARECE*. Brno, 2006. Bakalářská práce. Masarykova univerzita. Vedoucí práce Ing. Robin Šebesta.



smrt. Koeficienty QALY jsou stanovovány expertním týmem na výběrovém vzorku pacientů, kteří trpí stejnou chorobou.⁵⁸

3.2.4 Farmakoekonomika a farmakoekonomické hodnocení v České republice a ve světě

První agentura v Evropě zabývající se hodnocením zdravotnických technologií (HTA-Health Technology Assessment) byla založena v roce 1987 švédskou vládou a do dneška pracuje pod názvem The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU). Tato agentura provádí hodnocení celé škály zdravotnických technologií, postupů, ale i preventivních a screeningových programů.⁵⁹

První závazná doporučení pro farmakoekonomická hodnocení léčivých přípravků byla v roce 1992 vytvořena v Austrálii, kde jsou žadatelé o vstup nového léčivého přípravku na trh povinni doložit analýzu jeho nákladové efektivity a analýzu dopadu do rozpočtu. Zde jako poradní orgán působí nezávislá komise PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee).⁶⁰

Další evropskou zemí, ve které byl systém farmakoekonomického hodnocení zaveden byla Velká Británie v roce 1999, kde podobně jako PBAC působí nezávislá agentura NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Tato agentura hodnotí i vytváří farmakoekonomické analýzy a dále také vytváří směrnice, které mají formu doporučení. Z toho vyplývá, že NICE není regulačním orgánem, ten ve Velké Británii zastává agentura ministerstva zdravotnictví Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Další země s propracovaným systémem farmakoekonomických hodnocení je Německo, kde od roku 2004 funguje nezávislý institut IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen).⁶¹

⁵⁸ Srov. CICVÁRKOVÁ, M. *VYUŽITÍ FARMAKOEKONOMIKY A DALŠÍCH EKONOMICKÝCH METOD V LÉKOVÉ POLITICE. MEZINÁRODNÍ KOMPARACE*. Brno, 2006. Bakalářská práce. Masarykova univerzita. Vedoucí práce Ing. Robin Šebesta.

⁵⁹ Srov. DOLEŽAL, T. et al. Principy farmakoekonomického hodnocení: světové trendy a česká realita. *Postgraduální medicína*. 2011, č. 8, s. 825-827.

⁶⁰ Srov. Tamtéž

⁶¹ Srov. DOLEŽAL, T. et al. Principy farmakoekonomického hodnocení: světové trendy a česká realita. *Postgraduální medicína*. 2011, č. 8, s. 825-827.



Přehled o jednotlivých farmakoekonomických doporučeních z celého světa je možné získat na stránkách mezinárodní farmakoekonomické společnosti ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research). Mezi další mezinárodní agentury zabývající se touto problematikou patří INAHTA (The International Network of Agencies for Health Technologies Assessment), která vznikla v roce 1993 a seskupuje 46 agentur z 24 zemí. V Evropě působí od roku 2005 agentura EUnetHTA, která vznikla za podpory Evropské komise a jejíž součástí je také Česká republika prostřednictvím zástupců pověřených ministerstvem zdravotnictví.⁶²

V České republice se požadavek na hodnocení nákladové efektivity objevil poprvé v roce 2008, kdy požadavek na hodnocení nákladové efektivity je zakotven v novele zákona č. 48/1997 Sb. a týká se podmínek úhrady léčivých přípravků. Až do února roku 2013 však neexistovala žádná standardizovaná doporučení, podle kterých by měli hodnotitelé při farmakoekonomických analýzách postupovat. V současné době můžeme najít takováto standardizovaná doporučení na stránkách SÚKL, týkají se však pouze analýzy dopadu do rozpočtu a analýzy nákladové efektivity. Doposud však nebyla oficiálně stanovena tzv. hranice ochoty platit za jednotku účinnosti (QALY, získaný rok života), která je důležitou součástí tvorby farmakoekonomických analýz.⁶³

⁶² Srov. DOLEŽAL, T. et al. Principy farmakoekonomického hodnocení: světové trendy a česká realita. *Postgraduální medicína*. 2011, č. 8, s. 825-827.

⁶³ Srov. Tamtéž



4 KONCEPCE ONKOLOGICKÉ PÉČE V ČESKÉ REPUBLICE

4.1 Národní onkologický program České republiky

Národní onkologický program pro Českou republiku (dále NOP) byl přijat v roce 2003 a byl zpracován v souladu s požadavky a závěry Světové zdravotnické organizace (WHO). Na tvorbě NOP se podíleli zástupci České onkologické společnosti, Ligy proti rakovině a Ministerstva zdravotnictví České republiky. Navrhovaný program byl schválen Radou České onkologické společnosti a Vědeckou radou Ministerstva zdravotnictví. Cíle tohoto programu v České republice směřují ke snížení výskytu a počtu úmrtí na nádorová onemocnění, dále také ke zvyšování kvality života onkologicky nemocných pacientů a v neposlední řadě také k racionalizaci nákladů na léčbu onkologických pacientů. Program je garantován Českou onkologickou společností, která tento program distribuuje do celé řady institucí, které mají na plnění jednotlivých bodů tohoto programu vliv. Instituce jsou vyzývány k podpisu toho programu a jsou tak spoluzodpovědné za jeho plnění.⁶⁴

4.1.1 Základní prvky NOP

Český NOP byl vytvořen na čtyřech základních kamenech.

- Podpora odborných zdravotnických společností

NOP pro Českou republiku by nemohl být vytvořen bez podpory odborných zdravotnických společností. Většina těchto společností je zaštitěna Českou lékařskou společností Jana Evangelisty Purkyně, některé společnosti působí jako samostatné subjekty. Patří sem zejména Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně, která je také hlavním iniciátorem tvorby NOP, v jehož

⁶⁴ Srov. NOP on-line: národní onkologický program [online]. Česká onkologická společnost, 2012 [cit. 2012-10-16]. Dostupné z: <http://www.onconet.cz/narodni-onkologicky-program>.



rámci je akreditováno 13 Komplexních onkologických center. Rozvíjí také Národní onkologický registr, spolupracuje s Ministerstvem zdravotnictví České republiky, Ústavem zdravotnických informací a statistiky, Českou lékařskou komorou, Státním ústavem pro kontrolu léčiv, zdravotními pojišťovny a dalšími odbornými společnostmi.⁶⁵

- Regionální síť onkologických center

Jak již bylo zmíněno v kapitole 2. (Panitumumab v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu) přípravek Vectibix (Panitumumab) může být podáván pouze v síti Komplexních onkologických center (dále KOC). Dne 25. 1. 2006 ČSL JEP představila síť 18 pracovišť, ve kterých byla onkologickým pacientům garantována komplexní péče a diagnostika nádorových onemocnění. 5. 12. 2008 byly po auditu Ministerstva zdravotnictví České republiky vyhlášeny změny v počtu onkologických center, kdy zůstalo 13 KOC, 7 Hemato-onkologických center a 2 Dětská onkologická centra.

Zdravotnická zařízení, která mají status KOC, musí splňovat celou řadu materiálních, technických a organizačních kritérií. Tato kritéria byla stanovena ve Věstníku Ministerstva zdravotnictví České republiky, ročník 2008, částka 7, článek 6, s. 33: Onkologická péče v České republice ze dne 28. 12. 2008. Jsou zde popsány nároky nejenom na personální a přístrojové vybavení, ale i na organizační a vzdělávací složku. KOC musí být schopna zajistit diagnostiku nádorových onemocnění, musí být schopna poskytnout hospitalizaci na specializovaném interním oddělení onkologické péče, dále musí zajišťovat léčbu nádorových onemocnění, ať už chirurgickou nebo pomocí radiační terapie a v neposlední řadě i podpůrnou a paliativní péči. KOC také koordinuje onkologickou péči na pracovištích nižších stupňů v příslušném kraji, vzdělává odborníky a provádí také onkologický výzkum.⁶⁶

Rozpočet KOC je stanovován na základě historických dat, která se minimálně jedenkrát ročně mění a určuje jej výše rozpočtu za roky minulé. Z toho vyplývá, že

⁶⁵ Srov. DUŠEK, L. et al. *Czech cancer care in numbers: 2008-2009*, 2009. s. 24-31.

⁶⁶ Srov. Tamtéž



navrhované úhrady nevycházejí z počtu nemocných indikovaných k léčbě a každý nový pacient se tak stává nákladem, nikoliv příjmem zdravotnické instituce.

- Efektivní komunikace a spolupráce mezi KOC

Efektivní komunikace je nezbytným prvkem NOP. Byla stanovena mezi odbornými zdravotními společnostmi, Ministerstvem zdravotnictví ČR a zdravotními pojišťovnami. Všechny tyto společnosti se zabývají sjednocováním a standardizováním diagnostických a léčebných postupů, které mohou být použity při organizaci systému zdravotní péče. Příkladem této spolupráce je výměna a správné využití dostupných informací.⁶⁷

Česká onkologická společnost (ČOS) vyvinula komplexní informační systém, který je schopen nejen analyzovat trendy v incidenci a prevalenci jednotlivých nádorových onemocnění, ale i predikovat počet léčených pacientů. Tyto odhady jsou každoročně ČOS kontrolovány a doplňovány, a poskytují tak podklady pro celostátní diskuzi o léčbě (nákladech na léčbu) nádorových onemocnění. Informace z těchto odhadů jsou také užitečné při každoročním vyjednávání se zdravotními pojišťovnami, kdy pomáhají při dosažení konsenzu o objemu finančních prostředků, které mohou být zdravotními pojišťovnami poskytnuty na léčbu onkologicky nemocných pacientů.⁶⁸

Kromě toho, že ČOS zajišťuje komunikaci mezi odbornými společnostmi, snaží se také o komunikaci s širokou veřejností. Každý občan České republiky má přístup k informacím, týkajících se nádorové epidemiologie, sítě KOC a hlavních léčebných strategií u nádorových onemocnění. Tyto informace jsou zveřejněny na webových stránkách, na kterých jsou zároveň zveřejňovány informace o protinádorové prevenci a je zde také prostor pro on-line diskuze. Předpokládá se také, že každé KOC vytvoří vlastní informační servis, uzpůsobený specifickým podmínkám v daném kraji.⁶⁹

- Systém získávání základních informací a dat

NOP je založen na rozsáhlé informační platformě, která zahrnuje jak obecné demografické informace, tak i data získaná z nemocničních zdrojů. Od roku 1970, je

⁶⁷ Srov. DUŠEK, L. et al. *Czech cancer care in numbers: 2008-2009*, 2009. s. 61-78.

⁶⁸ Srov. Tamtéž

⁶⁹ Srov. Tamtéž



možné pomocí nashromážděných dat určovat incidenci, prevalenci a mortalitu na území České republiky (pozn. původně Československé republiky). Databáze, která se zabývá sběrem onkologických dat, se jmenuje Národní onkologický registr (dále NOR). NOR je veden a aktualizován Ústavem zdravotní statistiky a informatiky České republiky (dále ÚZIS). NOR je jedním z nejdůležitějších zdrojů, zahrnující indikátory, které jsou schopny předpovídat dlouhodobé demografické změny a související trendy. Tyto databáze ve spojení s nemocničními informačními systémy mají velký význam pro plánování a vyhodnocování nádorové léčby.⁷⁰

Účelem Národního onkologického registru (dále NOR) je registrace onkologických onemocnění a periodické sledování jejich dalšího vývoje, tj. shromažďování dat, jejich verifikace, ukládání, ochrana a zpracování. NOR poskytuje souhrnné údaje pro statistické přehledy jak na národní, tak i mezinárodní úrovni, dále pro epidemiologické studie a zdravotnický výzkum. Souhrnná data jsou podkladem pro tvorbu, realizaci a vyhodnocování preventivních zdravotnických programů a pro odhady potřebných finančních nákladů na zabezpečení komplexní onkologické péče. Anonymní individuální data mohou být poskytnuta pro epidemiologické studie a zdravotnický výzkum jen v souladu s platnými zákony a se souhlasem Rady NOR. NOR je členem IACR (Mezinárodní asociace onkologických registrů) v Lyonu, spolupracuje s Evropskou sítí onkologických registrů (ENCR) a udržuje kontakt s registry v zahraničí. NOR je nedílnou součástí komplexní onkologické péče.⁷¹

⁷⁰ Srov. DUŠEK, L. et al. *Czech cancer care in numbers: 2008-2009*, 2009. s. 61-78.

⁷¹ Srov. Tamtéž



5 CÍL PRÁCE A HYPOTÉZY

Cílem této diplomové práce je výpočet dopadů do rozpočtu zdravotního pojištění v České republice pomocí analýzy nákladové efektivity (Cost-Effectiveness Analysis, CEA) a výpočtu dopadů na rozpočet (Budget Impact Analysis, BIA) u přípravku Vectibix (panitumumab) v souvislosti se získáním úhrady pro novou indikaci v léčbě kolorektálního karcinomu. Téma zaměřené na léčbu metastatického kolorektálního karcinomu bylo vybráno pro jeho závažnost jak celospolečenskou, tak i ekonomickou, kdy náklady na léčbu tohoto druhu malignity neustále narůstají a použití analýz hodnotících zdravotnické technologie (HTA analýzy) se tak stává nutností.

Hypotéza analýzy dopadů na rozpočet (BIA) do zdravotního pojištění v České republice u přípravku Vectibix (panitumumab) v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu předpokládá, že dojde k navýšení částky na léčbu ve srovnání se standardní léčbou IV. stádia metastatického kolorektálního karcinomu.

V případě analýzy nákladové efektivity (CEA) hypotéza předpokládá, že použití přípravku Vectibix (panitumumab) při léčbě IV. stádia metastatického kolorektálního karcinomu není nákladově efektivnější než použití standardní léčby.



6 METODIKA ZPRACOVÁNÍ

Zpracování tématu Analýza nákladové efektivity a výpočet dopadů do rozpočtu zdravotního pojištění v České republice u přípravku Vectibix (panitumumab) v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu vyžadovalo prostudování odborné literatury a příslušné legislativy České republiky. Při psaní této diplomové práce jsem se snažila dodržet předepsanou strukturu a počet kapitol. Některé z nich jsou ryze teoretické, jiné tvoří speciální, praktickou část práce, ve které jsem se zaměřila na sběr dat a jejich následné vyhodnocení.

V teoretických částech (kapitoly 1. – 4.) jsou popsány všeobecné informace, které slouží jako úvod do problematiky metastatického kolorektálního karcinomu, ať už jeho epidemiologie, nebo managementu léčby. Dále je zde rozvedena problematika léčivého přípravku Vectibix (panitumumab), jehož dopad do veřejného zdravotního pojištění a nákladová efektivita budou zpracovány v praktické části práce. Na tuto část pak navazuje kapitola o lékové politice v České republice, jejíž nedílnou součástí je farmakoekonomika. Další důležitou částí je i popis managementu onkologické péče v České republice.

Předkládaná práce bude obsahovat souhrn literárních dat z oblasti onkologické péče a farmakoekonomiky, další důležitou součástí bude sběr dat k analýze výpočtu dopadů na rozpočet (BIA) a analýze nákladové efektivity (CEA). V České republice pro metodiku a postup při farmakologických analýzách existují pouze nezávazná doporučení, která byla vytvořena v roce 2007 (aktualizována v roce 2012) pracovní skupinou pro tvorbu guidelines České farmakologické společnosti. V letech 2012-2013, pak byly Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) vydány metodiky postupu při provádění těchto dvou analýz.

6.1 Analýza nákladové efektivity (CEA-Cost Effectiveness Analysis)

Analýza umožňující posoudit nákladovou efektivitu hodnocené intervence oproti srovnávané intervenci. Posuzovány jsou veškeré relevantní (přímé) náklady



a přínosy s léčbou spojené v předem definovaném časovém horizontu a výsledném parametru přínosu. Výsledkem je vždy určení poměru inkrementálních nákladů a přínosů (ICER).⁷²

6.1.1 Metodika analýzy nákladové efektivity

Metodicky analýza nákladové efektivity využívá společné datové zdroje jako analýza dopadu do rozpočtu. Pro obě analýzy je potřebné znát náklady na novou intervenci a náklady na stávající intervenci, která je považována za léčebný standard. Rozdíly jsou ve velikosti cílové populace a časovém horizontu. Zatímco CEA může pracovat s hypotetickou velikostí populace, která má shodné vstupní charakteristiky jako populace reálná, musí nezbytně BIA zohlednit skutečný odhad populace, která bude novou intervencí zasažena. CEA volí časový horizont na základě pragmatického uvážení o reálné délce onemocnění (často desítky let při chronických diagnózách). BIA musí uvést náklady v nejbližších letech, čímž znevýhodňuje intervence, jejichž přínos se projeví až v dlouhodobém časovém horizontu (např. zabráněním komplikací).⁷³

6.1.2 Princip analýzy nákladové efektivity

Principem analýzy nákladové efektivity je vytvoření vztahu mezi náklady a přínosy sledované zdravotnické technologie nebo léčivého přípravku a toto srovnání je pak následně porovnáno s alternativní technologií/léčivým přípravkem. Výsledkem jsou pak vyčíslené náklady na klinickou jednotku (např. získané roky života). CEA využívá společné datové zdroje jako analýza dopadu na rozpočet; pro oba typy analýz je potřebné znát náklady v souvislosti se vstupem nové intervence a náklady v souvislosti s užíváním stávající intervence či intervencí (tzv. terapeutický mix), které jsou považovány za současný léčebný standard. Terapeutický mix je definován

⁷² Srov. AMADO, G. et al. Wild-Type KRAS Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008, č. 10, s. 1626-1634.

⁷³ PRACOVNÍ SKUPINA PRO TVORBU GUIDELINES ČFES. *Návrh směrnice pro farmakoekonomická hodnocení v ČR České farmakoekonomické společnosti*. Praha, 2011, 19 s. Dostupné z: http://www.farmakoekonomika.cz/vyzkum_161.htm.



jakožto procentuální zastoupení intervencí od té nejčastěji užívané po tu nejméně často používanou (náklady na tento mix jsou pak počítány váženým průměrem).⁷⁴

Rozhodnutí o nákladové efektivitě nejčastěji závisí na poměru v rozdílech cen a účinnosti dvou alternativ, tzv. inkrementálním poměru (ICER), jehož výsledkem jsou náklady na jednotku účinnosti nové technologie/léčivého přípravku oproti stávající.⁷⁵

$$ICER = \frac{C_1 - C_0}{E_1 - E_0}, \text{ kde}$$

- C_1 jsou náklady na novou technologii/léčivý přípravek
- C_0 jsou náklady na stávající technologii/léčivý přípravek
- E_1 je účinnost nové technologie/léčivého přípravku
- E_0 je účinnost stávající technologie/léčivého přípravku⁷⁶

6.1.3 Postup při analýze nákladové efektivity

- Perspektiva hodnocení

Analýza z pohledu plátce zdravotní péče, kde náklady a přínosy jsou hodnoceny v kontextu vlivu daného onemocnění a jeho léčby na systém veřejného zdravotního pojištění. Zohledněny jsou pouze takové náklady, které mají vliv na čerpání zdrojů veřejného zdravotního pojištění (v kontextu tohoto postupu pouze tyto náklady jsou relevantní).⁷⁷

- Časový horizont

Časový horizont je doba, po kterou jsou hodnoceny náklady a přínosy asociované s onemocněním a jeho léčbou. Časový horizont by měl být dostatečně dlouhý, aby

⁷⁴ SP-CAU-027. *Postup pro hodnocení dopadu do rozpočtu*. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2012. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/sp-cau-027?highlightWords=SP-CAU-027>.

⁷⁵ Srov. ŘÍHOVÁ, Barbora. Metodologie farmakoekonomických studií včetně CEA analýz. *Postgraduální medicína: odborný časopis pro lékaře*. 2011, č. 8, s. 820-824.

⁷⁶ Tamtéž

⁷⁷ SP-CAU-028. *Postup pro hodnocení nákladové efektivity*. Praha: SÚKL, 2013. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/sp-cau-028>.



umožnil spolehlivé a odůvodněné závěry týkající se hodnocení nákladů a přínosů porovnávaných intervencí. Náklady a přínosy musí být vždy měřeny ve stejně dlouhém časovém horizontu. Časový horizont by měl primárně korespondovat s délkou trvání onemocnění (u chronického onemocnění bude časový horizont delší než u akutního onemocnění, které nezanechává trvalé následky) s ohledem na dosavadní vědecký výzkum a zkušenosti v reálné klinické praxi srovnávaných intervencí. Pokud není možné použít správný časový horizont kvůli nedostatečnému průkazu přínosu léčby v delším časovém horizontu v podkladové studii (např. je pouze roční), je často nezbytné použít model v dlouhodobějším časovém horizontu a data v tomto horizontu vhodně extrapolovat. Současně je nutné zabývat se nejistotou takového postupu. V případě, že autor zvolil kratší nebo delší časový horizont, než by byl zvolený s ohledem na tento postup, měl by přezkoumatelně prokázat, že tato skutečnost nevede k negativnímu ovlivnění výsledku farmakoekonomického hodnocení.⁷⁸

- Cílová populace

Cílová populace musí být plně v souladu s navrhovanou skupinou příjemců hodnocené intervence. Cílová populace musí být jasně definována navrhovanými podmínkami úhrady (indikačním nebo preskripčním omezením). Obecné charakteristiky této populace se musejí co nejtěsněji shodovat se studovanou populací, která byla zdrojem dat o účinnosti, případné odlišnosti a jejich možný vliv na zkeslení výsledků musejí být jasně diskutovány ve farmakoekonomickém hodnocení.⁷⁹

Cílová populace vychází z odhadů získaných na základě zdrojových dat, vycházejících z Národního onkologického registru ČR (data spravuje ÚZIS ČR), dále z registru zemřelých (data spravuje ČSÚ ČR) a především na základě expertních odhadů skupiny odborných zdravotnických pracovníků (zabývajících se sledováním a léčbou kolorektálního karcinomu). Pro tento odhad bude použita expertní metoda, tedy prognostická metoda využívající dotazníku. V prvním kroku této metody je definován problém k řešení a následně je převeden do formy dotazníku, který

⁷⁸ SP-CAU-028. *Postup pro hodnocení nákladové efektivity*. Praha: SÚKL, 2013. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/sp-cau-028>.

⁷⁹ PRACOVNÍ SKUPINA PRO TVORBU GUIDELINES ČFES. *Návrh směrnice pro farmakoekonomická hodnocení v ČR České farmakoekonomické společnosti*. Praha, 2011, 19 s. Dostupné z: http://www.farmakoekonomika.cz/vyzkum_161.htm.



obsahuje otevřené otázky (viz. Příloha 1). Dotazník je po provedení expertních odhadů vyhodnocen a tento výsledek je následně využit v analýze nákladové efektivity a analýze dopadu do rozpočtu.

- Výběr a popis stávajícího léčebného schématu

Stávající léčebné schéma představuje terapeutický postup, který je v terapii daného onemocnění u cílové skupiny pacientů přijímán jako obvyklý pro dané stádium onemocnění a linii jeho léčby a je současně hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Toto schéma by mělo korespondovat s komparátorem či komparátory (srovnávanou intervencí) v analýze nákladové efektivity. Pokud existuje více takových obvyklých intervencí, nebo nelze jednoznačně říci, která intervence je přijímána jako obvyklá, nebo u významné menšinové části pacientů se používá i jiný typ intervence, musí být v předložené CEA počítáno vždy se všemi možnými intervencemi jako mnohočetná CEA ve srovnání s několika komparátory nebo terapeutickým mixem najednou v poměrném zastoupení, které odpovídá aktuální realitě klinické praxe resp. projekci v souladu s časovým horizontem CEA. Odhady a predikce se musí opírat o ověřitelné zdroje.⁸⁰

- Určení nákladů

S ohledem na zvolenou perspektivu plátce by měl autor CEA identifikovat všechny náklady relevantní v souvislosti s použitím hodnocené a srovnávané intervence (obzvláště ty, co negativně ovlivňují výsledek). Relevantními náklady jsou pouze náklady přímé, prokazatelně vynakládané ze zdravotního pojištění v souvislosti s předmětným onemocněním.⁸¹

Přímé náklady budou vypočteny na základě sazebníku cen a úhrad, zveřejněného na webových stránkách SÚKL, dávkování na základě informací ze souhrnu údajů o léčivém přípravku (SPC), které je také zveřejněno na webových stránkách SÚKL a na základě odhadu cílové populace v letech 2013-2017.

⁸⁰ Srov. SP-CAU-028. *Postup pro hodnocení nákladové efektivity*. Praha: SÚKL, 2013. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/sp-cau-028>.

⁸¹ Tamtéž



- Určení dopadu analýzy na rozpočet

CEA je komparativní analýzou, která vztahuje do relace k referenční skupině (pacienti léčení standardním, dosud užívaným nebo jinak definovaným postupem) efekt dosažený nově posuzovaným postupem. Získaný nebo očekávaný přírůstek ve zdravotním účinku je vztažen k rozdílu ceny obou srovnávaných postupů a vyjádřen v přirozených jednotkách (např. získané roky života - LYG).⁸²

- Validace výsledku

Skutečná resp. očekávaná hodnota klíčových parametrů (velikost populace, náklady na léčbu) je téměř vždy nejistá. Za účelem vyhodnocení nejistoty by proto měla být vždy provedena i analýza senzitivity, tj. minimálně s uvedením maximálního a minimálního možného dopadu na rozpočet.⁸³

Účelem CEA je pomoci porozumět potenciálnímu finančnímu dopadu zavedení nového léku do systému s omezenými finančními prostředky. Skutečná resp. očekávaná hodnota klíčových parametrů (velikost populace, náklady na léčbu) je, jak již bylo řečeno, téměř vždy nejistá.⁸⁴ Nejjednodušší formou analýzy senzitivity je tzv. jednocestná analýza, ve které je postupně měněn každý jednotlivý parametr vstupující do analýzy v předem určeném intervalu (např. $\pm 20\%$) a následně pak určena citlivost dat.⁸⁵

⁸² Srov. DUŠEK, L. et al. Metodické aspekty hodnocení nákladové efektivity onkologické péče z hlediska dostupnosti a analýzy klinických dat. *Postgraduální medicína, odborný časopis pro lékaře*. 2011, č. 8, s. 863-844.

⁸³ SP-CAU-028. *Postup pro hodnocení nákladové efektivity*. Praha: SÚKL, 2013. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/sp-cau-028>.

⁸⁴ Srov. Tamtéž

⁸⁵ Srov. PRACOVNÍ SKUPINA PRO TVORBU GUIDELINES ČFES. *Návrh směrnice pro farmakoekonomická hodnocení v ČR České farmakoekonomické společnosti*. Praha, 2011, 19 s. Dostupné z: http://www.farmakoekonomika.cz/vyzkum_161.htm.



6.2 Metodika analýzy dopadu na rozpočet (BIA-Budget Impact Analysis)

6.2.1 Princip analýzy dopadu na rozpočet

Principem analýzy dopadu na rozpočet je vyjádřit rozdíl nákladů na léčbu v době před uvedením nového léčiva na trh a nákladů s tím spojených v následujících letech. Výsledkem je prezentace dat ve formě inkrementu/ dekrementu nákladů po případném zavedení nového léčiva, nebo jakékoli změny ve smyslu používání stávajícího léčiva (změny v indikačním, či preskripčním omezení). BIA využívá společné datové zdroje jako analýza nákladové efektivity; pro oba typy analýz je potřebné znát náklady v souvislosti se vstupem nové intervence a náklady v souvislosti s užíváním stávající intervence či intervencí (tzv. terapeutický mix), které jsou považovány za současný léčebný standard. Terapeutický mix je definován jakožto procentuální zastoupení intervencí od té nejčastěji užívané po tu nejméně často používanou (náklady na tento mix jsou pak počítány váženým průměrem). BIA navíc vyžaduje transparentní odhad velikosti populace, které bude nový lék podáván, viz. Tabulka 5 (str. 57).⁸⁶

Rozdílem také je, že BIA neuvádí léčebné přínosy, ale jen reálný odhad nákladů. Pro možnost ověření zdrojových dat hodnotitelem (např. populační charakteristiky, nahrazované intervence, popisy nákladů, využití panelů expertů) platí pro BIA stejné obecné požadavky na transparentnost resp. snadnou dohledatelnost vstupních údajů jako v případě analýzy nákladové efektivity.⁸⁷

⁸⁶ SP-CAU-027. *Postup pro hodnocení dopadu do rozpočtu*. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2012. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/sp-cau-027?highlightWords=SP-CAU-027>.

⁸⁷ Srov. PRACOVNÍ SKUPINA PRO TVORBU GUIDELINES ČFES. *Návrh směrnice pro farmakoekonomická hodnocení v ČR České farmakoekonomické společnosti*. Praha, 2011, 19 s. Dostupné z: http://www.farmakoekonomika.cz/vyzkum_161.htm.



6.2.2 Postup při analýze dopadu na rozpočet

- Perspektiva hodnocení

Stejně jako u analýzy nákladové efektivity je relevantní pouze perspektiva plátce. Ostatní náklady mohou být zahrnuty, ale musí být vyjádřeny zcela odděleně.

Tabulka 5. Nezbytné podklady pro analýzu dopadu na rozpočet

Parametr	Komentář
Prevalence onemocnění v dané populaci	Počet pacientů s danou diagnózou nebopřesně definovanou podskupinu pacientů s příslušnými charakteristikami (např. stádium onemocnění, non-respondeři na stávající terapii apod.) podle ověřitelných zdrojů (ÚZIS, registry, epidemiologické studie apod., případně expertní stanoviska v případě absence publikovaných dat).
Incidence onemocnění za dané časové období	Přírůstek pacientů za dané časové období (obvykle 1 rok). V prvních letech je také třeba zohlednit "pacienty-čekatele", kteří splňují indikační podmínky a pro nedostupnost terapie dosud nebyli léčeni a pacienty na lék již nasazené (jejichž léčba dosud nebyla hrazena z veřejného zdravotního pojištění a či byla hrazena mimořádnými úhradovými mechanismy).
Odhad počtu pacientů, kteří mohou být léčeni	Podmnožina pacientů z výše uvedené, kteří podle reálného odhadu terapií v daném časovém období mohou dostat. Zde je potřeba zohlednit také dostupnost léčby podle kapacity příslušné specializace, odborných center a také reálnou penetraci do klinické praxe v čase.
Náklady na stávající a novou terapii za jednotku času	Náklady za jednotku času, která nejlépe definuje délku terapie, u chronických onemocnění maximálně 1 rok. Jedná se o náklady na léky, ale také náklady na aplikaci, léčbu nežádoucích účinků nebo léčbou indukované čerpání ambulantní či nemocniční péče. Jedná se o náklady přímé a vždy prokazatelně vynaložené z pohledu plátce.

Zdroj dat: www.sukl.cz

- Časový horizont

Časový horizont je 5 let.⁸⁸

- Cílová populace

⁸⁸ SP-CAU-027. *Postup pro hodnocení dopadu do rozpočtu*. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2012. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/sp-cau-027?highlightWords=SP-CAU-027>.



Charakteristika populace je klíčovým faktorem určujícím náklady na léčbu a související dopad do rozpočtu. Proto musí být plně v souladu s požadovanými podmínkami úhrady nebo SPC (včetně odhadu rozšíření případné off-label⁸⁹ indikace, pokud je to relevantní) hodnocené intervence. Tato populace je tedy primárně definována navrhovaným indikačním omezením nebo indikací, pro kterou je žádána úhrada. Na základě výše uvedených kritérií by měla být přezkoumatelně odhadnuta velikost a vlastnosti (ovlivňující náklady, např. dávkování) cílové populace, která bude novou intervencí léčena. K tomu je nezbytný odhad dynamiky penetrace nové technologie do léčebného schématu příslušné diagnózy. Odhady a predikce se musí opírat o ověřitelné zdroje. Pokud nebudou k dispozici lokální publikovaná data, je možné data převzít ze zahraničí (v rámci dodržování pravidel přenositelnosti). Jako zdrojové země, ze kterých by mohla být data přenášena, budou preferována data (pokud existují) ze zemí s obdobným systémem zdravotní péče a ekonomickou silou. Pokud nebudou k dispozici jakékoli výše zmíněné publikační zdroje, je možné se odkazovat na názor expertů. Metodika sběru dat panelem expertů musí být jednoznačně uvedena, včetně jejich identifikace, položených otázek a variability ve výsledcích.⁹⁰

Cílová populace bude vycházet z odhadů získaných na základě zdrojových dat, vycházejících z Národního onkologického registru ČR (data spravuje ÚZIS ČR), dále z registru zemřelých (data spravuje ČSÚ ČR) a především na základě expertních odhadů skupiny odborných zdravotnických pracovníků (zabývajících se sledováním a léčbou kolorektálního karcinomu). Pro tento expertní odhad bude použita metoda panelu expertů, tedy prognostická metoda využívající dotazníku (bližší popis v kapitole 6. 2. 2.).

- Výběr a popis stávajícího léčebného schématu

Stávající léčebné schéma představuje terapeutický postup, který je v terapii daného onemocnění u cílové skupiny pacientů přijímán jako obvyklý pro dané stádium

⁸⁹ Je-li určitý léčivý přípravek předepsán nebo užíván mimo schválené indikace, takové použití se označuje jako „off-label“ (oficiální termín v češtině není).

⁹⁰ SP-CAU-027. *Postup pro hodnocení dopadu do rozpočtu*. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2012. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/sp-cau-027?highlightWords=SP-CAU-027>.



onemocnění a linii jeho léčby a je současně hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Toto schéma by mělo korespondovat s komparátorem či komparátory (srovnávanou intervencí) v analýze nákladové efektivity. Pokud existuje více takových obvyklých intervencí, nebo nelze jednoznačně říci, která intervence je přijímána jako obvyklá, nebo u významné menšinové části pacientů se používá i jiný typ intervence, musí být v předložené BIA počítáno vždy se všemi možnými intervencemi, jako mnohočetná BIA ve srovnání s několika komparátory nebo terapeutickým mixem najednou v poměrném zastoupení, které odpovídá aktuální realitě klinické praxe resp. projekci v souladu s časovým horizontem BIA. Odhady a predikce se musí opírat o ověřitelné zdroje – ty jsou preferovány na základě stejné hierarchie, jako je uvedeno v části „Cílová populace“.⁹¹

Léčebné schéma a od něj odvíjející se komparátory budou určeny na základě nejčastěji indikované standardizované léčby používané v České republice.

- Určení nákladů

S ohledem na zvolenou perspektivu plátce by měl autor BIA identifikovat všechny náklady relevantní v souvislosti s použitím hodnocené a srovnávané intervence (obzvláště ty, co negativně ovlivňují výsledek). Relevantními náklady jsou pouze náklady přímé, prokazatelně vynakládané ze zdravotního pojištění v souvislosti s předmětným onemocněním.⁹²

Přímé náklady budou vypočteny na základě sazebníku cen a úhrad, zveřejněného na webových stránkách SÚKL, dávkování na základě informací ze souhrnu údajů o léčivém přípravku (SPC), které je také zveřejněno na webových stránkách SÚKL a na základě odhadu cílové populace v letech 2013-2017.

- Určení výsledku analýzy na rozpočet

Výsledek hodnocení se vyjádří v Kč jako rozdíl mezi náklady s novou intervencí (tj. nové léčebné schéma) a náklady bez nové intervence (tj. stávající léčebné schéma) pro každý rok, viz Obrázek 1 (str. 60).

⁹¹ SP-CAU-027. *Postup pro hodnocení dopadu do rozpočtu*. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2012. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/sp-cau-027?highlightWords=SP-CAU-027>.

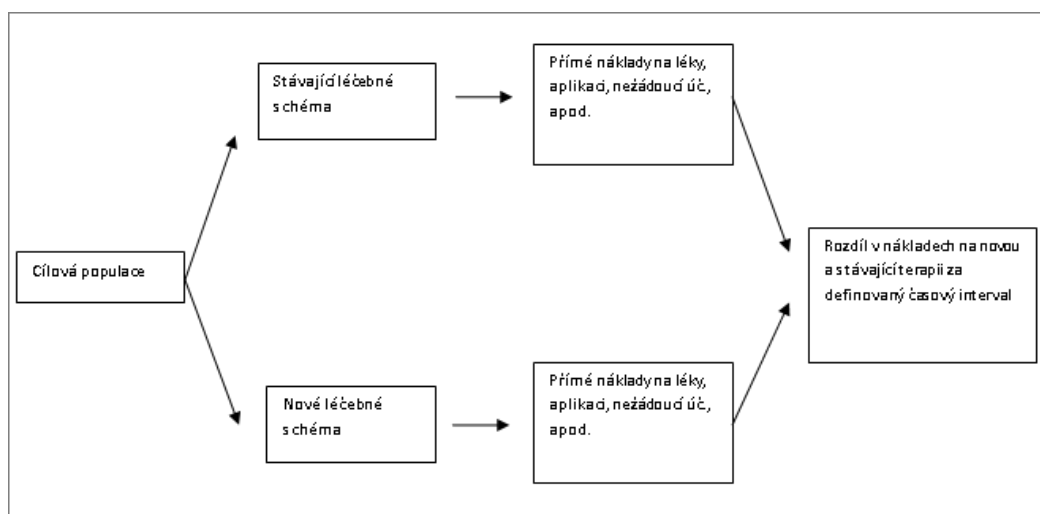
⁹² Tamtéž



- Validace výsledku

Účelem BIA je pomoci porozumět potenciálnímu finančnímu dopadu zavedení nového léku do systému s omezenými finančními prostředky. Skutečná resp. očekávaná hodnota klíčových parametrů (velikost populace, náklady na léčbu) je téměř vždy nejistá. Za účelem vyhodnocení nejistoty by proto měla být vždy provedena i analýza senzitivity, tj. minimálně s uvedením maximálního a minimálního možného dopadu na rozpočet.⁽³²⁾ Nejjednodušší formou analýzy senzitivity je tzv. jednocestná analýza, ve které je postupně měněn každý jednotlivý parametr vstupující do analýzy v předem určeném intervalu (např. $\pm 20\%$) a následně pak určena citlivost dat.⁹³

Obrázek 1. Schématické znázornění analýzy dopadu na rozpočet



Zdroj dat: www.sukl.cz

⁹³ Srov. PRACOVNÍ SKUPINA PRO TVORBU GUIDELINES ČFES. *Návrh směrnice pro farmakoekonomická hodnocení v ČR České farmakoekonomické společnosti*. Praha, 2011, 19 s. Dostupné z: http://www.farmakoekonomika.cz/vyzkum_161.htm.



6.3 Analýza populačních dat a jejich predikce

Základ predikce číselných podkladů pro plánování nákladů léčebné péče v onkologii je tvořen validními populačními daty, která jsou získávána od zákonem stanovených správců. Mezi hlavní zdroje těchto dat patří především Národní onkologický registr ČR (NOR, viz kapitola 4.1.4.4.1 Národní onkologický registr), dále Český statistický úřad ČR (demografická data a registr zemřelých) a také expertní odhady (pravděpodobnost diseminovaných relapsů u onkologických onemocnění, pravděpodobnost absolvování různých linií léčby u onkologických onemocnění). Expertní odhady vznikají buď dotazováním jednoho odborníka, nebo dotazováním panelu odborníků orientovaných v dané tématice.⁹⁴

Pokud mají být data využita pro hodnocení výsledků a nákladů onkologické péče, musí být tato data aktuální a odrážet současnou situaci ve zdravotnictví. Použití historických dat při hodnocení nákladů může být zavádějící. Důležitá jsou také data od pacientů, kteří prošli zdravotnickým zařízením a byli léčeni, pacienti diagnostikovaní při pitvě mají sice význam z epidemiologického hlediska, ale hodnocení nákladů péče nijak neovlivňují.⁹⁵

Analýze tak byla podrobena data Národního onkologického registru ČR, kde byla použita populační data z let 1995-2008, kdy lze v databázi NOR ČR pracovat s validními záznamy podle nejnovější verze TNM klasifikace. Vyčleněny tak byly záznamy o pacientech, kteří měli během léčby komplikace vedoucí k předčasnému úmrtí (dle literatury byla hranice časného úmrtí stanovena do 1 měsíce od diagnostikování onemocnění) a také pacienti u kterých nebyla dokončena diagnostika onemocnění pro odmítnutí léčby. Výsledkem je tak referenční soubor, který věrohodně zachycuje léčbu a její vývoj u pacientů, kteří byli řádně diagnostikováni.⁹⁶

⁹⁴ Srov. *Modrá kniha České onkologické společnosti*. 15. vyd. Brno: Česká onkologická společnost ČSL JEP, 2012. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/>.

⁹⁵ Srov. Tamtéž

⁹⁶ Srov. Tamtéž



6.3.1 Stručná metodika predikce dostupných populačních dat

Cílem prediktivních modelů je dospět ke spolehlivému odhadu počtu pacientů žijících v daném období a vyžadujících protinádorovou terapii. Vzhledem k tomu, že jsou z populačních registrů data získávána vždy se zpožděním, jsou odhady prováděny prospektivně.⁹⁷

- Odhady incidence a mortality

Odhady jsou prováděny jak pro celkové diagnózy, tak i pro jednotlivá klinická stadia daného onkologického onemocnění. Metodika vychází z epidemiologických trendů za známé období a koriguje je s ohledem na pravděpodobné demografické změny populace. Byl použit Poissonův regresní model s odhady doplněnými intervaly spolehlivosti.^{98,99}

- Odhad prevalence pacientů s protinádorovou terapií

Výpočet kombinuje odhady počtu nově diagnostikovaných pacientů v budoucích letech a pravděpodobnost x-letého přežití u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech. Jde o vícesložkový model kombinující regresní odhady incidence a analýzy x-letého přežití s tím, že pouze určitá část pacientů diagnostikovaných v minulých letech přežije do hodnoceného roku (celková prevalence) a dále pouze určitá část z nich prodělá relaps nebo progresi onemocnění, a je tedy v daném roce opět protinádorově léčena.¹⁰⁰

- Odhad přežití onkologických pacientů

Výpočet odhaduje x-leté přežití analýzou kohort definovaných 5 - ti letým časovým intervalem. Tato šířka intervalu definující jednu kohortu je standardně využívána i v mezinárodních studiích.¹⁰¹

⁹⁷ Srov. *Modrá kniha České onkologické společnosti*. 15. vyd. Brno: Česká onkologická společnost ČSL JEP, 2012. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/>.

⁹⁸ Srov. Tamtéž

⁹⁹ Srov. DUŠEK, L. et al. *Czech cancer care in numbers: 2008-2009*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, a. s., 2009.

¹⁰⁰ Srov. *Modrá kniha České onkologické společnosti*. 15. vyd. Brno: Česká onkologická společnost ČSL JEP, 2012. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/>.

¹⁰¹ Srov. Tamtéž



- Odhad pravděpodobnosti relapsu nebo progresu nádorového onemocnění v daném roce

Při konstrukci těchto odhadů byla využita data o mortalitě na zhoubné nádory z NOR ČR a z registru zemřelých. Ze záznamů o úmrtí pacienta z důvodu základního onkologického onemocnění lze odvodit četnost relapsů, a tedy i pravděpodobnost jejich nastání do 1., 2., až x. roku od primární diagnózy. Populační odhady byly nezávisle ověřeny pomocí odhadů provedených vybranou skupinou klinických expertů.¹⁰²

- Analýza rizik a pravděpodobnost zkreslení

Vzhledem k tomu, že veškeré odhady jsou odvozovány z populačních epidemiologických dat, plyne z této skutečnosti jistá neurčitost (bodové odhady jsou doplněny 90% intervalem spolehlivosti).^(Srov. 36) Každý jednotlivý bodový odhad musí být interpretován neoddělitelně od těchto pravděpodobnostních limitů, které vyjadřují jeho statistickou spolehlivost a zabrání zkreslením. Přesnost predikcí na úrovni regionů může být u některých méně častých diagnóz a klinických stádií snížena v důsledku malé velikosti vzorku. I přes tento fakt byly predikce dělány na všech pod-souborech striktně stejnou metodikou a regionální odhady jsou tedy kalkulovány tak, že se v celkovém součtu shodují s populačními odhady.¹⁰³

¹⁰² Srov. *Modrá kniha České onkologické společnosti*. 15. vyd. Brno: Česká onkologická společnost ČSL JEP, 2012. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/>.

¹⁰³ Srov. Tamtéž



7 FARMAKOEKONOMICKÁ ANALÝZA PŘÍPRAVKU VECTIBIX (PANITUMUMAB)

7.1 Analýza nákladové efektivity (Cost-Effectiveness Analysis, CEA)

Předložená analýza nákladové efektivity (CEA) bude obsahovat výpočet a hodnocení nákladové efektivity při nasazení léčivého přípravku Vectibix (panitumumab) do léčby 1. linie metastazujícího kolorektálního karcinomu s nemutovaným onkogenem K-RAS.

Tabulka 6. Souhrn analýzy nákladové efektivity (základní parametry)

Hodnocená technologie	PANITUMUMAB (VECTIBIX)
Typ analýzy	Analýza nákladové efektivity (CEA - Cost Effectiveness Analysis)
Klinický přínos terapie	Prodloužení doby do progresu (PFS), snížený výskyt nežádoucích účinků
Cílová populace	Populace pacientů se IV. stádiem mCRC (odhad pro roky 2012-2016)
Komparátor	FOLFOX+cetuximab, FOLFIRI+cetuximab, FOLFOX+bevacizumab,
Zahrnuté náklady	Přímé medicínské (z pohledu plátce)
Klinický parametr účinnosti (outcomes)	Inkrementální analýza nákladů a přínosů (ICER/LYG)
Časový horizont	5 let
Diskontace	5% ročně
Souhrn nákladové efektivity: Inkrementální analýza nákladů a přínosů ukazuje, že náklady na jeden získaný ICER/LYG jsou při léčbě panitumumabem – 922 753,17 Kč ve srovnání s léčbou bevacizumabem a – 157 709,25 Kč ve srovnání s léčbou cetuximabem.	



7.1.1 Perspektiva hodnocení

Použitá perspektiva hodnocení byla použita dle metodiky SÚKL (SP – CAU – 028)¹⁰⁴ a doporučení České farmakoekonomické společnosti, tedy perspektiva plátce zdravotní péče (Zdravotní pojišťovny ČR).

7.1.2 Časový horizont

Dle metodiky SÚKL (SP – CAU - 028)¹⁰⁵ a doporučení České farmakoekonomické společnosti, byl použit časový horizont 5 let.

7.1.3 Cílová populace

Cílová populace vychází z odhadu základní populace pacientů, se IV. stádiem metastatického kolorektálního karcinomu v roce 2013, jedná se o prevalenci pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, tedy nově diagnostikované pacienty s tímto stádiem onemocnění a také relaps pacientů s touto diagnózou z předcházejících let. Odhad je každoročně zveřejňován v Modré knize České onkologické společnosti¹⁰⁶ a vychází z dat Národního onkologického registru ČR a Českého statistického úřadu ČR. Metodika predikce populačních dat je podrobněji popsána v kapitole 6. Metodika zpracování (6.3 Analýza populačních dat a jejich predikce). Odhad nárůstu počtu pacientů ve IV. stádiu mCRC pro období 2013-2017 byl učiněn na základě dat Národního onkologického registru ČR, podle kterého dochází k navyšování počtu prevalence nemocných každoročně přibližně o 3%.

Pro další položky odhadu cílové populace existuje pouze část doložitelných dat (především z klinických studií) a proto byla pro tuto analýzu použita prognostická expertní metoda, konkrétně panel expertů, což je v rámci metodiky SÚKL přípustné. Do expertní skupiny byli zařazeni členové digestivní komise Masarykova onkologického ústavu (komplexní onkologické centrum) a další odborník zabývající se problematikou kolorektálního karcinomu, z dalšího komplexního onkologického centra. Mezi tyto experty patří prof. MUDr. Jindřich Fínek, PhD. (Fakultní Nemocnice

¹⁰⁴ SP-CAU-028. *Postup pro hodnocení nákladové efektivity*. Praha: SÚKL, 2013. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/sp-cau-028>.

¹⁰⁵ Tamtéž

¹⁰⁶ *Modrá kniha České onkologické společnosti*. 15. vyd. Brno: Česká onkologická společnost ČSL JEP, 2012. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/>.



Plzeň), MUDr. Jiří Tomášek (Masarykův onkologický ústav) a MUDr. Petr Pospíšil (Masarykův onkologický ústav). Počet členů expertního panelu je dle doporučení pracovní skupiny pro tvorbu směrnic ČFES¹⁰⁷ dostačující, protože jsou zde zastoupena dvě typově odlišná zdravotnická zařízení, obě zdravotnická zařízení však mají status komplexního onkologického centra. Některé expertní odhady byly, jak již bylo řečeno, podpořeny výsledky publikovaných klinických studií. Výsledky expertních odhadů jsou uvedeny v souhrnné tabulce 7. Plné znění dotazníku, na které expertní skupina odpovídala lze najít v příloze 1 této diplomové práce.

Tabulka 7. Přehled odpovědí panelu expertů

Přehled odpovědí panelu expertů						
	Otázka č.1	Otázka č. 2	Otázka č. 3	Otázka č. 4	Otázka č. 5	Otázka č. 6
prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D. (FN Plzeň)	80%	60%	80% v roce 2013 s mírným růstem v dalších letech	60%	75%	postupný růst z 25% v roce 2013 až na 45% v roce 2017
MUDr. Jiří Tomášek (MOU)	80%	60%	80% v roce 2013, dále postupný růst až na 90% v roce 2017	60%	80%	postupný růst z 20% v roce 2013 až na 50% v roce 2017
MUDr. Petr Pospíšil (MOU)	80%	60%	75% v roce 2013, dále postupný růst až na 85-90% v roce 2017	60%	80%	postupný růst z 20% v roce 2013 až na 50% v roce 2017
Odhad použitý v analýze	80%	60%	80% - 90%	60%	80%	20%-50%

Zdroj dat: panel expertů

Expertní skupinou bylo třeba odhadnout, kolik procent pacientů ze základní populace (nově diagnostikovaní pacienti s mCRC + relaps pacientů z předcházejících let) je aktivně léčeno v 1. linii metastazujícího kolorektálního karcinomu. Podle názoru expertů se v současné době jedná o přibližně 80% pacientů ze základní populace. Zbýlých přibližně 20% je zachyceno v klinicky špatném stavu a nejsou tak pro léčbu vhodní. V případě této analýzy není do základní populace ta část pacientů, kteří jsou v klinicky špatném stavu, započítána a vycházíme tak z oněch 80%.

Další expertní odhad se týká procentuálního zastoupení pacientů, kteří jsou léčeni v komplexních onkologických centrech. Základem pro tento odhad je populace, která je aktivně léčena v 1. linii metastazujícího kolorektálního karcinomu. Odhad byl skupinou expertů stanoven na přibližně 60% z této populace. Zbýlé procento pacientů

¹⁰⁷ PRACOVNÍ SKUPINA PRO TVORBU GUIDELINES ČFES. *Návrh směrnice pro farmakoekonomická hodnocení v ČR České farmakoekonomické společnosti.* 2011, Dostupné z: http://www.farmakoekonomika.cz/vyzkum_161.htm.



se neléčí v komplexních onkologických centrech a těmto pacientům tedy nemůže být podávána biologická léčba (probíhá léčba chemoterapeutickým režimem). Pro účely analýzy dopadu do rozpočtu (BIA) je s těmito pacienty počítáno pro léčbu chemoterapeutickými režimy FOLFOX a FOLFIRI.

Jak již bylo řečeno v kapitole 1.2 Metastatický kolorektální karcinom a management jeho léčby, standardem léčby v 1. linii metastatického kolorektálního karcinomu je chemoterapeutický režim FOLFOX nebo FOLFIRI, ke kterému je pro potencování účinku přidávána biologická léčba a to buď Avastin (bevacicumab), Erbitux (cetuximab) nebo nově Vectibix (panitumumab). Podle názoru expertní skupiny je biologická léčba podávána 80% pacientů z populace, která se léčí v 1. linii metastazujícího kolorektálního karcinomu v komplexních onkologických centrech.

Pro podání biologické léčby, konkrétně pro podání cetuximabu a panitumumabu, je důležité určit procento pacientů s vyšetřeným onkogenem K-RAS v 1. linii metastazujícího kolorektálního karcinomu. Expertní skupina odhaduje, že v rámci České republiky je prošetřenost mezi 40-50% z pacientů, u kterých byla indikována biologická léčba. V rámci komplexních onkologických center se však prošetřenost pohybuje v rozmezí 80-90% vzhledem k dobré dostupnosti speciálních laboratorních metod, potřebných k diagnostice. V letech 2013-2017 lze ale očekávat postupné navýšení počtu prošetřených pacientů až na celkových 80% v celé České republice a až na 90% v rámci KOC. Vzhledem k tomu, že je BIA kalkulována pro léčivý přípravek, který je možno předepisovat a podávat pouze v rámci KOC bude v BIA použit procentuální odhad pro KOC.

V případě podání léčivých přípravků Vectibix (panitumumab) a Erbitux (cetuximab) je důležité z populace pacientů vyšetřených na onkogen K-RAS v 1. linii metastazujícího kolorektálního karcinomu diagnostikovat procento pacientů s nemutovaným onkogenem K-RAS. Výše zmiňované léčivé přípravky mohou být použity pouze u této skupiny pacientů. Expertní odhad této skupiny je 60% z populace s vyšetřeným onkogenem K-RAS v 1. linii metastazujícího kolorektálního karcinomu. Tento odhad byl podpořen daty z klinické studie AMADO z roku 2009¹⁰⁸.

¹⁰⁸ AMADO, G. et al. Wild-Type KRAS Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008, č. 10, s. 1626-1634. Dostupné z: <http://jco.ascopubs.org/content/26/10/1626.full.pdf>.



Dále bylo třeba odhadnout, jakému procentu pacientů v 1. linii metastatického kolorektálního karcinomu, bude v roce 2012 podán Erbitux a v dalších letech i Vectibix. V současné době je podmínkou pro podání Erbituxu (cetuximab) průkaz exprese receptoru pro epidermální růstový faktor (dále EGFR). Tento požadavek vychází z registračních studií, tato pozitivita však není dle klinických studií zárukou příznivé odpovědi na léčbu. V souhrnu údajů o přípravku (SPC) přípravku Vectibix již není stanovení EGFR požadováno. Podíl pro Erbitux (cetuximab) byl pro rok 2012 expertem odhadnut na 50% z populace užívající biologickou léčbu. V dalších letech se podíl pro Erbitux a Vectibix zvýší na přibližně 60% z populace užívající biologickou léčbu.

Cílová populace pro podíl Vectibixu na trhu byla tedy vypočtena na základě expertního odhadu z populace pacientů, která je v současné době indikována k léčbě přípravkem Erbitux (cetuximab). V srpnu roku 2012, na základě rozhodnutí SÚKL, získal přípravek Vectibix úhradu pro léčbu 1. linie metastazujícího kolorektálního karcinomu v kombinaci s chemoterapeutickým režimem FOLFOX. V roce 2013 tak zaujme z populace pacientů léčených protilátkami EGFR jen malé procento pacientů. V následujících letech by měl Vectibix postupně zaujmout až 50% pacientů léčených anti-EGFR protilátkami. Přehled jednotlivých odhadů včetně odhadu cílové populace (podíl pro Vectibix, Erbitux a Avastin na trhu) v letech 2013-2017 je znázorněn v tabulce 8 (str. 60).

Pro výpočet celkové částky na léčbu metastazujícího kolorektálního karcinomu v 1. linii léčby bylo důležité vyčíslit, kolik pacientů bude léčeno chemoterapií (FOLFOX, FOLFIRI) v letech 2013-2017. Odhady vychází z tabulky 8 a konečný počet pacientů je tvořen součtem počtu pacientů, léčených mimo komplexní onkologická centra (mimo KOC možno v 1. linii léčit pouze chemoterapií), dále pacienty, kteří jsou léčeni v KOC a i přes to, že jsou pozitivní na nemutovaný typ K-RAS, jsou léčeni pouze chemoterapií. Dále byli k těmto pacientům připočtení pacienti, kteří nebyli vyšetřeni na K-RAS mutaci a jsou léčeni chemoterapií (konkrétně se podle odhadu jedná o 20% pacientů z této skupiny) a také byli připočtení pacienti, kteří mají diagnostikovaný nemutovaný onkogen K-RAS, ale přesto jsou léčeni pouze chemoterapií (jedná se podle odhadu opět asi o 20% pacientů z této skupiny). Přehled počtu pacientů léčených pouze chemoterapií v I. linii (chemoterapeutickým režimem



FOLFOX nebo FOLFIRI) je znázorněn v tabulce 9 (str. 61), kdy chemoterapeutickým režimem FOLFOX je podle odhadu léčeno až 90% všech pacientů, kteří dostávají chemoterapii.

Tabulka 8. Odhad cílové populace léčící se biologickou léčbou v 1. linii pro roky 2013-2017

Biologická léčba					
počet pacientů	Rok 2013	Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Prevalence pacientů s mCRC léčených v 1. linii + Pacienti aktivně léčení v 1. linii mCRC (Zdroj: www.kolorektum.cz, expertní panel-panel odborníků, www.linkos.cz, Modrá kniha)	2 315	2 384	2 456	2 530	2 606
Pacienti léčení v komplexních onkologických centrech (Zdroj: expertní panel-panel odborníků)	1 389	1 431	1 474	1 518	1 563
Pacienti léčení moAB (bevacizumab, cetuximab, panitumumab) (Zdroj: expertní panel-panel odborníků)	1 111	1 145	1 179	1 214	1 251
Pacienti s vyšetřeným K-RAS v 1. linii mCRC (Zdroj: studie AMADO G. R. et al, JCO 2008)	889	916	1 002	1 032	1 126
Pacienti s diagnostikovaným nemutovaným typem K-RAS (Zdroj: DELPHI panel-panel odborníků)	533	549	601	619	675
Pacienti léčení EGFR protilátkami (cetuximab, panitumumab) (Zdroj: DELPHI panel-panel odborníků)	267	330	361	372	405
Potenciální podíl Vectibixu (panitumumab)	53	115	144	167	203
Potenciální podíl Erbitux (cetuximab)	213	214	216	204	203
Potenciální podíl Avastin (bevacizumab)	667	632	618	636	620

Zdroj dat: viz zdroje uvedené v tabulce 6, Modrá kniha ČOS



Tabulka 9. Odhad počtu pacientů, léčených chemoterapií (FOLFOX) v 1. linii pro roky 2013-2017

	Chemoterapie nebo Avastin					
	počet pacientů	Rok 2013	Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Pacienti léčení mimo KOC	Pacienti léčení mimo KOC-chemoterapii- 100% FOLFOX	926	954	982	1 012	1 042
Pacienti léčení v KOC	Pacienti nevyšetření na K-RAS: léčení chemoterapií- 20% FOLFOX nebo 80% Avastin	278	286	295	304	313
	Pacienti s mutací K- RAS: léčení chemoterapií- 20% FOLFOX nebo 80% Avastin	222	229	177	182	125
	Pacienti neléčení MoAB ačkoliv jsou wT-K-RAS- léčení Chemoterapií (100% FOLFOX)	356	366	401	413	450
Souhrn	Celkem pacientů na chemoterapii (FOLFOX) celkem	1 382	1 423	1 478	1 522	1 580
	Počet pacientů léčených chemoterapií FOLFOX	1 243	1 281	1 330	1 370	1 422
	Počet pacientů léčených chemoterapií FOLFIRI	138	142	148	152	158

Zdroj dat: tabulka 6, expertní odhady

7.1.4 Komparátor

Léčebné schéma a od něj odvíjející se komparátory byly určeny na základě nejčastěji indikované standardizované léčby používané v České republice. V rámci analýzy CEA budou použity dvě metody srovnání. V prvním případě bude provedeno nepřímé srovnání, založené na základě výsledků zahraničních randomizovaných studií. Bude tak porovnávána účinnost chemoterapeutického režimu FOLFOX a tohoto režimu v kombinaci s přípravkem, obsahujícím účinnou látku panitumumab dle studie PRIME¹⁰⁹. Dále bude hodnocena účinnost léčivého přípravku, který obsahuje cetuximab

¹⁰⁹ DOUILLARD J., Y. et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, č. 28, s. 4697–4705.



pomocí dat ze studií CRYSTAL¹¹⁰ a dále také hodnocení léčivého přípravku obsahujícího bevacizumab dle studie NO 16966¹¹¹. Dále bude provedeno tzv. přímé srovnání, kde budou použité údaje čerpány jednak z registru ČOS¹¹², vzhledem k tomu, že studie potřebné k takovému srovnání nebyly vytvořeny a také znovu ze studie PRIME, vzhledem k tomu, že panitumumab při léčbě v 1. linii mCRC v registrech ČOS prozatím nefiguruje.

V analýze dopadu do rozpočtu tak budou srovnávány tyto léčebné režimy:

- FOLFIRI + cetuximab
- FOLFOX (FOLFOX4) + bevacizumab
- FOLFOX (FOLFOX4) + panitumumab

Tyto komparátory byly zvoleny s ohledem na stejnou cílovou skupinu populace, pro kterou je nový léčivý přípravek Vectibix určen.

7.1.5 Určení nákladů

Pro vyčíslení nákladů na jednotlivé terapeutické režimy je důležité vědět jaké je při daném režimu doporučené dávkování léčivého přípravku, dále jaká je frekvence jeho podání a jaká je průměrná délka léčby. Z těchto údajů je pak na základě seznamu cen a úhrad, který je zveřejněný na webových stránkách SÚKL možné vyčíslit náklady na léčbu a určit jaký podíl zaujme Vectibix na trhu v následujících pěti letech. Přehled je uveden v tabulce 10 (str. 63).

Doporučené dávkování a jeho frekvence vychází ze souhrnu údajů o přípravku (SPC), které je zveřejněné na stránkách SÚKL. Počet cyklů vychází z údajů zveřejněných v klinické studii PRIME¹¹³. V této studii je uveden medián počtu podaných cyklů pro

¹¹⁰ VAN CUTSEM, E. et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009, č. 14, s. 1408-1417. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0805019>.

¹¹¹ CASSIDY J. et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *British Journal of Cancer*. 2011, č. 105, s. 58-64. Dostupné z: <http://www.nature.com/bjc/journal/v105/n1/full/bjc2011201a.html>.

¹¹² Klinické registry. ČOS ČLS JEP. *LINKOS* [online]. 2013 [cit. 2013-03-29]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/sledovani-a-predikce-dat-v-onkologii/klinicke-registry/>.

¹¹³ DOUILLARD J., Y. et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, č. 28, s. 4697-4705.



1. linii metastatického kolorektálního karcinomu. Udaných 11 cyklů pro FOLFOX+Vectibix, tak bylo vztaženo i pro ostatní léčebné režimy, které jsou pacientům aplikovány 1 x za dva týdny. Odlišné je dávkování Erbituxu (cetuximab), který je podáván každý týden a počet aplikací je tedy dvojnásobný (22 aplikací)¹¹⁴. Ceny léčivých přípravků jsou uvedeny v seznamu cen a úhrad, který je zveřejněn na webových stránkách SÚKL a je pravidelně aktualizován. Ceny použité pro výpočet nákladů na jednotlivé léčebné režimy v této diplomové práci byly aktualizovány v lednu 2013. Výpočet dávky na jeden cyklus léčby závisí na celkové hmotnosti pacienta nebo tělesném povrchu pacienta. V tomto modelovém případě bylo kalkulováno s průměrnou váhou pacienta 75 kg a s ideálním tělesným povrchem 1,73 m². Na základě těchto údajů a doporučeného dávkování pak byla vypočtena potřebná dávka a cena na cyklus. Po vynásobení ceny na cyklus počtem předpokládaných cyklů, tak byly vypočteny celkové náklady, které budou vynaloženy na ten který léčivý přípravek (náklady na medián trvání léčby).

Tabulka 10. Cenové kalkulace pro léčivé přípravky používané v 1. linii metastatického kolorektálního karcinomu (ve zvětšeném formátu viz příloha 3)

Léčivý přípravek	Vectibix	Erbitux	Avastin	FOLFOX (FOLFOX4)		FOLFIRI	
Léčivá látka	panitumumab	cetuximab	bevacizumab	oxaliplatin	5-fluorouracil (5-fluorouracil EBEWE)	leukovorin (calcium folinate)	irinotecan
Doporučené dávkování	6 mg/kg tělesné hmotnosti	Úvodní dávka 400 mg/ m ² tělesného povrchu, další dávky 250 mg/m ² tělesného povrchu	5 mg/kg tělesné hmotnosti	85 mg/m ² tělesného povrchu	400 mg/m ² tělesného povrchu i.v.bolus + 600 mg/m ² i.v.inf.	200 mg/m ² tělesného povrchu	180 mg/m ² tělesného povrchu
Frekvence dávkování	1 x za dva týdny	1 x za týden	1 x za dva týdny	1 x za dva týdny		1 x za dva týdny	
Počet cyklů (medián počtu cyklů dle studie PRIME)	11	22	11	11		11	
Velikost balení léčivého přípravku	1 x 5 ml (síla 20 mg/ml)	1 x 20 ml (síla 5 mg/ml)	1 x 4 ml (síla 25 mg/ml)	1 x 100 ml (síla 5 mg/ml)	1 x 10 ml (síla 50 mg/ml)	1 x 5 ml (síla 10 mg/ml)	1 x 5 ml (síla 20 mg/ml)
Maximální úhrada LP ze zdravotního pojištění	12 235,63 Kč	6 119,55 Kč	8 158,24 Kč	6 728,54 Kč	68,32 Kč	144,68 Kč	2 389,16 Kč
Náklady léčivého přípravku / 1 cyklus	6 mg/kg=6 x 75=450 mg (4,5 balení x 12 235,63=55 060,34 Kč)	Úvodní dávka 400 mg/ m ² =400 x 1,73=692 mg(6,92 balení x 6 119,55 Kč=42 347,29 Kč), běžná dávka 250 x 1,73=432,5 mg (4,325 balení x 6 119,55 Kč=26 467,05 Kč)	5 mg/kg=5 x 75=375 mg (3,75 balení x 8 158,24 Kč= 30 593,4 Kč)	85 mg/m ² =85 x 1,73=147,05 mg (0,294 balení x 6 728,54 Kč= 1 978,19 Kč)	400 mg/m ² =400 x 1,73=692 mg (1,384 balení x 68,32 Kč= 94,55 Kč) + 600 mg/m ² =600 x 1,73=1038 mg (2,08 balení x 68,32= 142,11 Kč) = 236,66 Kč	200 mg/m ² =200 x 1,73=346 mg (6,92 balení x 144,68 Kč= 1 001,19 Kč)	180 mg/m ² =180 x 1,73=311,4 mg (3,114 balení x 2 389,16 Kč=7 439,84 Kč)
Náklady na medián počtu cyklů celkem	605 663,74 Kč	598 155,34 Kč	336 527,40 Kč	35 376,44 Kč		95 454,59 Kč	

Zdroj dat: SPC přípravků na www.sukl.cz, klinická studie PRIME

¹¹⁴ Srov. *Modrá kniha České onkologické společnosti*. 15. vyd. Brno: Česká onkologická společnost ČSL JEP, 2012. Dostupné z: <http://www.links.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/>.



7.1.6 Výsledky analýzy nákladové efektivity

Výsledky budou vyjádřeny pro jednotlivé léčebné režimy na 1 průměrného pacienta s ohledem na účinnost, v tomto případě vyjádřené dobou přežití (OS-overall survival) a s ohledem na náklady spojenými s jednotlivými léčebnými režimy.

Na základě vzorce $ICER = \frac{C_1 - C_0}{E_1 - E_0}$, kde

- C_1 jsou náklady na novou technologii/léčivý přípravek
- C_0 jsou náklady na stávající technologii/léčivý přípravek
- E_1 je účinnost nové technologie/léčivého přípravku
- E_0 je účinnost stávající technologie/léčivého přípravku,¹¹⁵

tak bude provedena inkrementální analýza nákladů a přínosů (Incremental-cost effectiveness ratio, ICER).

7.1.6.1 Výsledky přímého srovnání na základě zahraničních randomizovaných studií

Inkrementální poměr nákladové efektivity (ICER – incremental cost-effectiveness ratio) byl v tomto případě vypočítán jako podíl rozdílu nákladů na terapii panitumumabem v kombinaci s chemoterapeutickým režimem FOLFOX vs. FOLFOXem jako samostatnou léčbou. Dále byl také vypočten ICER pro konvenčními léčebné režimy cetuximab+FOLFIRI vs. FOLFIRI a bevacizumab+FOLFOX vs. FOLFOX. Přehled výsledků tohoto srovnání je uveden v tabulce 12 (str. 66).

$ICER = (\text{náklady na panitumumab+FOLFOX} - \text{náklady na FOLFOX}) / (\text{účinnost panitumumab+FOLFOX} - \text{účinnost FOLFOX})$

$$= (641\,040,18 \text{ Kč} - 35\,376,44 \text{ Kč}) / (23,9 - 19,7) * 12 = \mathbf{1\,730\,468 \text{ Kč}}$$

$ICER = (\text{náklady na cetuximab+FOLFIRI} - \text{náklady na FOLFIRI}) / (\text{účinnost cetuximab+FOLFIRI} - \text{účinnost FOLFIRI})$

$$= (693\,609,93 \text{ Kč} - 95\,454,59 \text{ Kč}) / (24,9 - 21) * 12 = \mathbf{1\,840\,478 \text{ Kč}}$$

$ICER = (\text{náklady na bevacizumab+FOLFOX} - \text{náklady na FOLFOX}) / (\text{účinnost bevacizumab+FOLFOX} - \text{účinnost FOLFOX})$

$$= (371\,903,84 \text{ Kč} - 35\,376,44 \text{ Kč}) / (21,2 - 20,3) * 12 = \mathbf{4\,487\,032 \text{ Kč}}$$

¹¹⁵ ŘÍHOVÁ, Barbora. Metodologie farmakoekonomických studií včetně CEA analýz. *Postgraduální medicína: odborný časopis pro lékaře*. 2011, č. 8, s. 820-824.



Z přímého srovnání, kdy jako hodnotu účinnosti používáme data, na základě výsledků zahraničních randomizovaných studií vyplývá, že nejnižší náklady na rok získaného života vykazuje nový léčivý přípravek Vectibix (panitumumab) v kombinaci s chemoterapeutickým režimem FOLFOX. Tento výsledek je zatížený nejistotou v podobě srovnání výrazně rozdílných kohort pacientů s rozdílnými vstupními parametry ve třech nezávisle prováděných randomizovaných klinických studiích.

7.1.6.2 Výsledky nepřímého srovnání na základě kombinace randomizované studie a registrů ČOS

Při tomto srovnávání byla použita jak data ze zahraniční randomizované studie PRIME¹¹⁶, tak i data z registrů ČOS týkající se bevacizumabu a cetuximabu. Data pro panitumumab při léčbě v 1. linii mCRC nejsou v registrech k dispozici, vzhledem ke krátké době podávání tohoto preparátu při léčbě v 1. linii. Srovnání se dostalo třem léčebným modalitám, které jsou podávány pacientům s určitými vstupními kritérii, ta zahrnují např. procentuální zastoupení pohlaví, medián věku, histologii nádoru a jeho lokalizaci, počet metastáz atd. Metodika SUKL SP-CAU-028 takové nepřímé srovnání umožňuje, pokud jdou soubory pacientů ze srovnávaných ramen na základě vstupních kritérií podobné. Přehled těchto kritérií je uveden v tabulce 11 (str. 66).

Srovnány tak byly kombinace panitumumab+FOLFOX vs. cetuximab+FOLFIRI a panitumumab+FOLFOX vs. bevacizumab+FOLFOX.

ICER (panitumumab+FOLFOX vs. bevacizumab+FOLFOX) = (641 040,18 Kč – 371 903,84 Kč) / (23,9 – 27,4)

ICER (panitumumab+FOLFOX vs. bevacizumab+FOLFOX) = - 76 896,10 Kč / 1 měsíc života

ICER (panitumumab+FOLFOX vs. bevacizumab+FOLFOX) = - 922 753,17 Kč / LYG

¹¹⁶ DOUILLARD J., Y. et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, č. 28, s. 4697–4705.



Tabulka 11. Demografické a klinické charakteristiky (srovnání Avastin, Erbitux, Vectibix)

		Avastin (bevacizumab)	Erbitux (cetuximab)	Vectibix (panitumumab)
Pohlaví	muži	63,10%	65,80%	66%
	ženy	36,90%	34,20%	34%
Medián věku		62	62	63
Lokalizace primárního nádoru	kolon	60,30%	59,10%	68%
	rektum	39,70%	40,90%	32%
Histologie primárního nádoru	adenokarcinom	94,90%	95,90%	100%
	ostatní	5,10%	4,10%	0%
Lokalizace metastáz (nejčastěji se vyskytujících)	játra	66,10%	68,40%	71%
	plice	27,10%	35,60%	neuveдено
	lymfatické uzliny	23,70%	32,20%	neuveдено
Medián celkového přežití (OS) v měsících		27,4	19,9	23,9
Medián doby přežití do progresu (PFS) v měsících		11,3	8,6	9,6

Zdroj dat: registry ČOS pro Avastin a Erbitux, randomizovaná studie PRIME

Náklady na přidaný rok života pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem vhodných k léčbě vykazují dekrement ve výši – 922 753,17 Kč při terapii panitumumabem ve srovnání s terapií bevacizumabem. Z výsledku tak vyplývá, že nová technologie je méně účinná a dražší, panitumumab je tedy dominován.

ICER (panitumumab+FOLFOX vs. cetuximab+FOLFIRI) = (641 040,18 Kč – 693 609,93 Kč) / (23,9 – 19,9)

ICER (panitumumab+FOLFOX vs. cetuximab+FOLFIRI) = -13 142,44 Kč/ 1 měsíc

ICER (panitumumab+FOLFOX vs. cetuximab+FOLFIRI) = - 157 709,25 Kč/ LYG

Náklady na přidaný rok života pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem vhodných k léčbě vykazují taktéž dekrement ve výši – 157 709,25 Kč při terapii panitumumabem ve srovnání s terapií cetuximabem. Zde je nová technologie účinnější a levnější než stávající, panitumumab je tedy dominantní. Výsledky analýzy nákladové efektivity jsou pro přehlednost uvedeny v tabulce 12 (str. 67).



Tabulka 12. Analýza nákladové efektivity (CEA)

Přehled výsledků klinických studií v 1.linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu							
režim	panitumumab + FOLFOX	FOLFOX	cetuximab + FOLFIRI	FOLFIRI	bevacizumab + FOLFOX4	FOLFOX4	
Přímé srovnání na základě zahraničních randomizovaných studií	studie PRIME		studie Crystal (data ze subgroup analýzy u WT KRAS)		NO16966		
	PFS (m)	9,6	8	9,9	8,7	9,4	8,6
	OS (m)	23,9	19,7	24,9	21	21,2	20,3
	náklady v podmínkách ČR (Kč)	641 040,18 Kč	35 376,44 Kč	693 609,93 Kč	95 454,59 Kč	371 903,84 Kč	35 376,44 Kč
	ICER/LYG (Kč)*	1 730 468 Kč		1 840 478 Kč		4 487 032 Kč	
		panitumumab + FOLFOX4 (studie PRIME)			bevacizumab + FOLFOX4 (registř ČOS)		
Nepřímé srovnání na základě registrů ČOS	OS (m)	23,9			27,4		
	ICER/LYG (Kč)*	-922 753,17 Kč					
		Panitumumab dominován					
		panitumumab + FOLFOX4 (studie PRIME)			cetuximab + FOLFIRI (registř ČOS)		
	OS (m)	23,9			19,9		
	ICER/LYG (Kč)*	-157 709,25 Kč					
	Panitumumab dominantní						

Zdroje: studie PRIME, studie CRYSTAL, studie NO 16966, registry ČOS

7.1.7 Validace výsledku

Hodnota některých klíčových parametrů je vzhledem k tomu, že jsou odhadem, značně nejistá. Za tímto účelem tak bude provedena jednocestná analýza senzitivity, kde bude provedena změna vždy jednoho z vybraných parametrů. Jako parametry u kterých bude v různých scénářích měněna hodnota, byly zvoleny následující: povrch těla pacienta, průměrná váha a změna doby celkového přežití.

Povrch těla pacienta a průměrná váha byla v analýze senzitivity zvýšena a snížena o 15% (povrch těla 2 m² vs. 1,5 m², váha 86 kg vs. 64 kg), doba celkového přežití (OS) byla snížena a zvýšena o 10% u přípravku Vectibix (26,3 měsíce vs. 21,5 měsíce). Na základě změny těchto parametrů byly následně vytvořeny modely dopadu cen získaného roku života (LYG). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 13 (str. 68) a bylo tak prokázáno, že dosažené výsledky jsou citlivé na změnu analyzovaných parametrů, zejména na změnu doby celkového přežití.



Tabulka 13. Výsledky jednocestné analýzy senzitivity pro CEA

	Rozdíl v nákladech	Rozdíl LYG	ICER/ LYG
Model ICER/LYG pro panitumumab+FOLFOX vs. bevazicumab+FOLFOX			
Výsledky modelu	269 136,34 Kč	-3,50	-922 753,17 Kč
Povrch těla pacienta a váha +15%	300 534,09 Kč	-3,50	-1 030 402,59 Kč
Povrch těla pacienta a váha - 15%	229 662,96 Kč	-3,50	-787 415,86 Kč
OS (overall survival) +10% panitumumab	269 136,34 Kč	-3,80	-849 904,23 Kč
OS (overall survival) -10% panitumumab	269 136,34 Kč	-3,20	-1 009 261,28 Kč
Model ICER/LYG pro panitumumab+FOLFOX vs. cetuximab+FOLFIRI			
Výsledky modelu	-52 569,75 Kč	4,00	-157 709,25 Kč
Povrch těla pacienta a váha +15%	-131 466,29 Kč	4,00	-394 398,87 Kč
Povrch těla pacienta a váha - 15%	-76 831,67 Kč	4,00	-230 495,01 Kč
OS (overall survival) +10% panitumumab	-52 569,75 Kč	4,40	-143 372,05 Kč
OS (overall survival) -10% panitumumab	-52 569,75 Kč	3,60	-175 232,50 Kč

Zdroje: tabulka 8, tabulka 9

7.2 Analýza dopadu do rozpočtu (Budget-Impact Analysis, BIA)

Předložená analýza dopadu do rozpočtu (BIA) obsahuje výpočet dopadu do rozpočtu zdravotního pojištění v České republice při nasazení léčivého přípravku Vectibix (panitumumab) do léčby 1. linie metastazujícího kolorektálního karcinomu s nemutovaným onkogenem K-RAS.



Tabulka 14. Souhrn analýzy dopadu do rozpočtu v období 2013-2017 (základní parametry)

Hodnocená technologie	PANITUMUMAB (VECTIBIX)
Typ analýzy	Analýza dopadu do rozpočtu (BIA-Budget Impact Analysis)
Klinický přínos terapie	Prodloužení doby do progresu (PFS), snížený výskyt nežádoucích účinků
Cílová populace	Populace pacientů se IV. stádiem mCRC (odhad pro roky 2013-2017)
Komparátor	FOLFOX+cetuximab, FOLFIRI jako samostatná terapie, FOLFOX+bevacizumab, FOLFOX jako samostatná terapie
Zahrnuté náklady	Přímé medicínské (z pohledu plátce)
Klinický parametr účinnosti (outcomes)	Náklady na léčbu v 1. linii mCRC/rok
Časový horizont	5 let
Diskontace	5% ročně
Souhrn nákladové efektivity: Analýza dopadu do rozpočtu ukazuje dopad do zdravotního pojištění v České republice s novou intervencí a bez ní. Rozdíl v nákladech v roce 2013 činil 397 945,20 Kč , v roce 2014- 820 292,70 Kč , v roce 2015- 975 791,66 Kč , v roce 2016- 1 075 064,91 Kč a v roce 2017- 1 241 474,66 Kč .	

7.2.1 Perspektiva hodnocení

Použitá perspektiva hodnocení byla použita dle metodiky SÚKL (SP-CAU-027)¹¹⁷ a doporučení České farmakoeconomické společnosti, tedy perspektiva plátce zdravotní péče (Zdravotní pojišťovny ČR).

7.2.2 Časový horizont

Dle metodiky SÚKL (SP-CAU-027)¹¹⁸ a doporučení České farmakoeconomické společnosti, byl použit časový horizont 5 let.

¹¹⁷ SP-CAU-027. *Postup pro hodnocení dopadu do rozpočtu*. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2012. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/sp-cau-027?highlightWords=SP-CAU-027>.

¹¹⁸ SP-CAU-027. *Postup pro hodnocení dopadu do rozpočtu*. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2012. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/sp-cau-027?highlightWords=SP-CAU-027>.



7.2.3 Cílová populace

Cílová populace pro analýzu dopadu do rozpočtu se shoduje s populací, která byla určena jako cílová populace pro analýzu nákladové efektivity (kapitola 7.1.3. Cílová populace). Jedná se o kombinaci expertních odhadů, reálných dat a jejich predikce a údajů z klinické studie PRIME¹¹⁹, která hodnotí účinnost panitumumabu s chemoterapií v porovnání s chemoterapií samotnou u pacientů s mCRC léčených v první linii.

7.2.4 Komparátor

Jako komparátor bude použit standard léčby pacientů v České republice. Návrh léčebného režimu závisí na klinickém onkologovi, jehož rozhodnutí o zvolené léčebné strategii je mimo jiné ovlivněno komorbiditami a také prognostickými a prediktivními faktory. Standardem léčby v 1. linii metastatického kolorektálního karcinomu v České republice je podání chemoterapeutického režimu a to buď samostatně, nebo v kombinaci s biologickou léčbou. Mezi nejčastěji indikované chemoterapeutické režimy patří FOLFOX (konkrétně FOLFOX4) a FOLFIRI. Použity mohou být buď samostatně, nebo pro potencování jejich účinku, v kombinaci s biologickou léčbou¹²⁰.

V analýze dopadu do rozpočtu tak byly, jako standard léčby v České republice, určeny tři nejpoužívanější kombinace léčby a dva samostatné chemoterapeutické režimy. V 1. linii metastatického kolorektálního karcinomu je léčivý přípravek Vectibix možno podávat pouze v kombinaci s chemoterapií, kdy nejpoužívanější v České republice je, jak již bylo řečeno, chemoterapeutický režim FOLFOX (FOLFOX4) nebo FOLFIRI, které jsou v podstatě ekvivalentní. Zahrnuty tak budou tyto léčebné režimy:

- Chemoterapeutický režim FOLFOX (FOLFOX4) jako samostatná léčba
- Chemoterapeutický režim FOLFIRI jako samostatná léčba
- FOLFOX (FOLFOX4) v kombinaci s Avastinem (bevacizumab)

¹¹⁹ DOUILLARD J., Y. et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, č. 28, s. 4697–4705.

¹²⁰ Srov. *Modrá kniha České onkologické společnosti*. 15. vyd. Brno: Česká onkologická společnost ČSL JEP, 2012. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/>.



- FOLFOX (FOLFOX4) v kombinaci s Erbituxem (cetuximab)
- FOLFOX (FOLFOX4) v kombinaci s Vectibixem (panitumumab)

7.2.5 Určení nákladů

Jednotlivé náklady byly oceněny, v případě léčivých přípravků podle seznamu SÚKL hrazených léčivých přípravků (leden 2013), v případě zdravotních výkonů dle vyhlášky MZ ČR č. 467/2012 Sb., kterou se mění vyhláška Ministerstva zdravotnictví č. 134/1998 Sb., kterou se vydává seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami a vyhlášky MZ ČR č. 396/2010 Sb. o stanovení hodnot bodu.

Doporučené dávkování a jeho frekvence vychází ze souhrnu údajů o přípravku (SPC), které je zveřejněné na stránkách SÚKL. Počet cyklů vychází z údajů zveřejněných v klinické studii PRIME. V této studii je uveden medián počtu podaných cyklů pro 1. linii metastatického kolorektálního karcinomu. Udaných 11 cyklů pro FOLFOX+Vectibix, tak bylo vztaženo i pro ostatní léčebné režimy, které jsou pacientům aplikovány 1 x za dva týdny. Odlišné je dávkování Erbituxu (cetuximab), který je podáván každý týden a počet aplikací je tedy dvojnásobný (22 aplikací)¹²¹.

Výsledky cenové kalkulace (tabulka 10) pro jednotlivé léčivé přípravky byly v tabulce 15 (str. 71) vynásobeny odhady pro počty pacientů a jednotlivé druhy léčby (tabulka 8 a 9) v letech 2013-2017. Pro vývoj cen léčiv v letech 2013-2017 byla použita meziroční 5% diskontace ceny, která byla odhadnuta na základě dlouhodobého vývoje cen léčivých přípravků.

K ceně za jednotlivé léčivé přípravky byly v celkové kalkulaci připočteny i náklady na vyšetření onkogenu K-RAS. Bodová hodnota tohoto imunohistochemického vyšetření byla určena podle aktuálního číselníku výkonů VZP (leden 2013) a vynásobena korunovou hodnotou bodu podle vyhlášky Ministerstva zdravotnictví č. 467/2012 Sb., kterou se mění vyhláška Ministerstva zdravotnictví č. 134/1998 Sb., kterou se vydává seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami, ve znění pozdějších předpisů a vyhlášky MZ ČR č. 396/2010 Sb. o stanovení hodnot bodu. Cena za vyšetření se podle vývoje ceny za toto vyšetření

¹²¹ Srov. *Modrá kniha České onkologické společnosti*. 15. vyd. Brno: Česká onkologická společnost ČSL JEP, 2012. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/>.



v předchozích letech meziročně snižuje o desetiny procent, proto byla i v kalkulaci mírně meziročně snižována (řádově jednotky až desítky korun).

Tabulka 15. Vývoj nákladů na léčivé prostředky používané při léčbě 1. linie metastatického kolorektálního karcinomu

Léčebný režim/roky	2013	2014	2015	2016	2017
Počet pacientů (FOLFOX)	1 243	1 281	1 330	1 370	1 422
Náklady na 1 pacienta (FOLFOX)v Kč	35 376,44	33 607,62	31 927,24	30 330,88	28 814,33
FOLFOX (oxaliplatina+5-fluorouracil+leukovorin)v Kč	43 972 914,92	43 051 358,66	42 463 225,34	41 553 299,09	40 973 979,37
Počet pacientů (FOLFOX+Avastin)	667	632	618	636	620
Náklady na 1 pacienta (FOLFOX+Avastin)v Kč	371 903,84	353 308,65	335 643,22	318 861,05	302 918,00
FOLFOX+Avastin (bevacizumab)v Kč	248 059 861,28	223 291 065,54	207 427 507,24	202 795 630,87	187 809 161,29
Počet pacientů (FOLFOX+Erbitux)	213	214	216	204	203
Náklady na 1 pacienta (FOLFOX+Erbitux)v Kč	633 531,78	601 855,19	571 762,43	543 174,31	516 015,59
FOLFOX+Erbitux (cetuximab)v Kč	134 942 269,14	128 797 010,87	123 500 685,19	110 807 559,22	104 751 165,66
Počet pacientů (FOLFOX+Vectibix)	53	115	144	167	203
Náklady na 1 pacienta (FOLFOX+Vectibix)v Kč	641 040,18	608 988,17	578 538,76	549 611,82	522 131,23
FOLFOX+ Vectibix (panitumumab)v Kč	33 975 129,54	70 033 639,67	83 309 581,79	91 785 174,66	105 992 640,32
Počet pacientů (FOLFIRI)	138	142	148	152	158
Náklady na 1 pacienta (FOLFIRI)v Kč	95 454,59	90 681,86	86 147,77	81 840,38	77 748,36
FOLFIRI (irinotekan+5-fluorouracil+leukovorin)v Kč	13 172 733,42	12 876 824,19	12 749 869,59	12 439 737,62	12 284 240,90
Náklady na laboratorní vyšetření onkogenu K-RAS	1 287 156,43	1 319 040,00	1 432 860,00	1 465 440,00	1 587 660,00
Náklady na léčbu v 1. linii mCRC v daném roce celkem v Kč	475 410 064,73	479 368 938,92	470 883 729,16	460 846 841,45	453 398 847,54

Zdroje:www.sukl.cz, stude PRIME, expertní odhady

7.2.6 Výsledek analýzy dopadu do rozpočtu

Výsledek analýzy dopadu do rozpočtu je vyjádřen jako rozdíl mezi náklady s použitím Vectibixu, jako nové intervence a náklady bez této nové intervence pro každý rok analýzy. Ve výsledném výpočtu úspory je předpokládáno, že Vectibix (panitumumab) bude postupně přebírat část pacientů, které v současné době na trhu



případají na Erbitux (cetuximab). Předpoklad je založen na faktu, že oba tyto léčivé přípravky jsou při léčbě v 1. linii metastatického kolorektálního karcinomu nasazovány u podobné skupiny pacientů (anti-EGFR protilátky, pacienti s nemutovaným onkogenem K-RAS). Jak je znázorněno v tabulce 16, pokud by v následujících pěti letech převzal Vectibix (kombinovaný s chemoterapií) část pacientů doposud léčených Erbituxem (kombinovaným s chemoterapií), nedošlo by k úspoře nákladů přímo hrazených ze zdravotního pojištění. Za předpokladu, že Vectibix převezme postupně až polovinu pacientů dříve léčených Erbituxem, dojde ke zvýšení přímých nákladů v roce 2013 o 397 945,20 Kč, ve srovnání s celkovými náklady bez nové intervence, tedy Vectibixu. V dalších letech a stoupajícím podílem Vectibixu na trhu by přímé náklady i při soustavném 5% poklesu cen léčivých přípravků vzrostly v roce 2014 o 820 292,70 Kč, v roce 2015 o 975 791,66 Kč, v roce 2016 o 1 075 064,91 Kč a v roce 2017 o 1 241 474,66 Kč.

Tabulka 16. Rozdíl nákladů na léčbu 1. linie metastatického kolorektálního karcinomu

	2013	2014	2015	2016	2017
Předpokládané náklady na léčbu v 1. linii mCRC v daném roce celkem s novou intervencí (Vectibix) v Kč	475 410 064,73	479 368 938,92	470 883 729,16	460 846 841,45	453 398 847,54
Vývoj poměru Erbitux: Vectibix na trhu (market share)	80% : 20%	65% : 35%	60% : 40%	55% : 45%	50% : 50%
Předpokládané náklady na léčbu v 1. linii mCRC v daném roce celkem bez nové intervence v Kč	475 012 119,53	478 548 646,22	469 907 937,49	459 771 776,54	452 157 372,88
Rozdíl v nákladech na léčbu v 1. linii mCRC (v Kč)	397 945,20	820 292,70	975 791,66	1 075 064,91	1 241 474,66

Zdroje: www.sukl.cz, studie PRIME, odhady experta, tabulka 11

Jak již bylo řečeno, v této analýze dopadu do rozpočtu jsou kalkulovány pouze náklady přímé, tedy vztažené k přímé platbě ze zdravotního pojištění. Do přímých nákladů jsou však také započítávány náklady na léčbu nežádoucích účinků daného léčivého přípravku a v případě přípravků Erbitux a Vectibix také náklady na vyšetření mutace K-RAS. Vzhledem k tomu, že Vectibix je první plně humánní anti-EGFR monoklonální protilátka, je zde oproti ostatním přípravkům menší riziko závažných alergických reakcí (v SPC přípravku se uvádí, že závažný stupeň infuzní reakce byl



pozorován u < 1% pacientů), což může podstatně snížit náklady. V SPC Erbituxu jsou tyto závažné reakce popsány až u 5% pacientů, navíc Erbitux vyžaduje před každou infuzí premedikaci antihistaminiky a kortikosteroidy. Vznikají tak další náklady na podávání tohoto léčivého přípravku a meziročně vyšší úspory se zavedením Vectibixu na trh. Dalším velmi častým nežádoucím účinkem (až u 93-95% pacientů) jak Vectibixu, tak i Erbituxu je postižení kůže, většinou mírného až středně závažného charakteru. Léčba tohoto častého nežádoucího účinku ale nemá do rozpočtu významný dopad, neboť se jedná řádově o stovky korun na pacienta, které jsou v celkovém součtu zanedbatelné¹²².

7.2.7 Validace výsledku

Jednocestná analýza senzitivity byla provedena vždy při změně jednoho z parametrů. Jako parametry u kterých bude v různých scénářích měněna hodnota, byly zvoleny následující: prošetřenost cílové populace na onkogen K-RAS a podíl cílové populace pro léčivý přípravek Vectibix.

V prvním případě byla prošetřenost cílové populace na onkogen K-RAS postupně zvýšena a následně snížena o 10%, od tohoto se pak dále odvíjel počet pacientů léčených kombinací FOLFOX+Vectibix. Ve druhém případě pak byl použit extrémní scénář, kdy by bylo na přítomnost onkogenu K-RAS v 1. linii mCRC vyšetřeno 100% sledované populace a naopak kdyby vyšetření onkogenu K-RAS nebylo prováděno a pacienti potenciálně léčení Erbituxem a Vectibixem by tak byli léčení pomocí kombinace chemoterapie a Avastinu. Na základě těchto údajů byly následně vytvořeny modely dopadu do rozpočtu pro oba případy. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 17 (str. 75).

Jak bylo prokázáno v již zmiňované tabulce 17, dosažené výsledky jsou citlivé na počet pacientů vyšetřených na onkogen K-RAS a od toho odvozeného podílu počtu pacientů pro jednotlivé druhy léčby. Z analýzy senzitivity tak vyplývá, že nejnižší náklady by byly vynaloženy za teoretického předpokladu, kdy by v 1. linii mCRC byl podáván pouze Avastin (bevacizumab).

¹²² Databáze léků: Vectibix. SÚKL. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. 2010, 2012 [cit. 2012-10-10]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0029249&tab=info>.



Tabulka 17. Výsledky jednocestné analýzy senzitivity pro BIA (prošetřenost onkogenu K-RAS)

Celkové náklady na léčbu 1. linie mCRC při 10% nárůstu prošetřenosti populace (v Kč)	477 361 894,80	483 011 422,53	474 457 551,08	464 461 320,77	456 266 007,72
Celkové náklady na léčbu v 1. linii mCRC při 10% poklesu prošetřenosti populace (v Kč)	474 187 676,66	476 369 270,42	467 914 828,89	458 016 191,94	449 916 656,02
Celkové náklady na léčbu v 1. linii mCRC při 100% prošetřenosti populace (v Kč)	478 949 003,87	486 332 498,59	476 093 231,63	466 072 602,97	456 266 007,72
Celkové náklady na léčbu v 1. linii mCRC při léčbě bez EGFR (v Kč)	463 077 913,18	453 121 738,04	443 379 620,68	433 846 958,83	424 519 249,22

Zdroje: www.sukl.cz, tabulka 6, tabulka 11



8 DISKUZE

V této diplomové práci jsem se snažila popsat metodiku HTA analýzy (health technologies assessment), v tomto případě farmakoekonomickou analýzu nákladové efektivity (CEA) a analýzu dopadu do rozpočtu (BIA) na příkladu získání úhrady pro přípravek Vectibix pro léčbu IV. stádia metastatického kolorektálního karcinomu. Tato dvě hodnocení jsou v současné době v České republice považována za jeden ze základních nástrojů farmakoekonomiky.

Diplomová práce si kladla za cíl provést výpočet výše zmiňovaných analýz v souvislosti se získáním úhrady pro novou indikaci v léčbě kolorektálního karcinomu, který se pro svoji závažnost jak celospolečenskou, tak i ekonomickou stává výrazným problémem. Dle hypotézy, stanovené v této práci, dojde při vstupu nového léčivého přípravku Vectibix na trh k minimálnímu navýšení celkové částky na léčbu IV. stádia metastatického kolorektálního karcinomu a dále, že jeho použití nebude nákladově efektivnější než použití standardní léčby (chemoterapeutické režimy FOLFOX a FOLFIRI). Pokud však jako komparátor zvolíme přípravky již hrazené biologické léčby v 1. linii mCRC, Erbitux a Avastin, je nová intervence panitumumabem na základě provedené farmakoekonomické analýzy nákladově efektivní při srovnání s Erbituxem, naopak je dominována při srovnání s terapií Avastinem.

Analýza nákladové efektivity (CEA) byla provedena dle metodiky SUKL (SP - CAU - 028)¹²³, která ovšem vyžaduje vysoký stupeň standardizace a to především co se týká vstupních dat a jejich validizace. Kvalitní vstupní data hrají důležitou roli pro jakékoliv hodnocení zdravotnických technologií. CEA, jakožto komparativní analýza, vyžaduje znalost efektivity hodnoceného přípravku ve srovnání se standardní léčbou nebo placebem, kdy tyto údaje získáváme z randomizovaných klinických studií, případně z registrů. V případě této práce je metodika CEA postavena jednak na přímém srovnání biologické léčby s chemoterapií a poté i na nepřímém srovnání jednotlivých druhů biologické léčby, které se podílejí na léčbě IV. stadia

¹²³ SP-CAU-028. *Postup pro hodnocení nákladové efektivity*. Praha: SÚKL, 2013. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/sp-cau-028>.



metastatického kolorektálního karcinomu. Analýza posuzuje nákladovou efektivitu panitumumabu ve srovnání s chemoterapií a biologickou léčbou, z pohledu plátce zdravotní péče. Získané výsledky by tak, v případě, že by byly shledány dostatečně reprezentativními, mohli sloužit jako podklad pro diskuzi o úhradě nového léčivého přípravku Vectibix (panitumumab).

Pro přímé hodnocení nákladové efektivity byla použita data ze zahraničních randomizovaných studií PRIME¹²⁴, CRYSTAL¹²⁵ a studie NO 16966¹²⁶. Na základě těchto studií, které porovnávají účinnost sledovaných druhů léčby, tak byla vytvořena analýza nákladové efektivity. Dle výsledku přímé analýzy je možno usuzovat na to, že nový léčivý přípravek Vectibix je nákladově efektivní vzhledem k ostatním posuzovaným léčivým přípravkům, což vyvrací stanovenou hypotézu. Problémem je však již zmiňovaná validita dat, protože do publikovaných klinických studií bývá pro přísná kritéria zařazena menšina onkologických pacientů, což se podepisuje na populační reprezentativnosti souboru. Navíc mají srovnávané studie různá vstupní kritéria. Dále je známou skutečností, že k oficiální publikaci se snáze propracují studie s pozitivním výsledkem¹²⁷.

Z tohoto důvodu bylo pro porovnání provedeno také srovnání nepřímou metodou, kde došlo ke srovnání jednotlivých léčebných modalit kombinací dat získaných z registrů ČOS a zahraniční randomizované studie PRIME. Data z registrů dle mého názoru lépe vystihují skutečnou terapeutickou účinnost v klinické praxi. V České republice bylo ale možno získat tato data pro dva ze tří hodnocených přípravků, a to pro Erbitux (cetuximab) a Avastin (bevacizumab). Vectibix (panitumumab) jakožto nová intervence pro léčbu 1. linie mCRC není prozatím

¹²⁴ DOUILLARD J., Y. et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, č. 28, s. 4697–4705.

¹²⁵ VAN CUTSEM, E., et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009-04-02, roč. 360, č. 14, s. 1408-1417.

¹²⁶ CASSIDY J. et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *British Journal of Cancer*. 2011, č. 105, s. 58-64. Dostupné z: <http://www.nature.com/bjc/journal/v105/n1/full/bjc2011201a.html>.

¹²⁷ Srov. DUŠEK, L. et al. Metodické aspekty hodnocení nákladové efektivity onkologické péče z hlediska dostupnosti a analýzy klinických dat. *Postgraduální medicína, odborný časopis pro lékaře*. 2011, roč. 13, č. 8, s. 863-844.



v registrech zanesena, proto byla znovu použita randomizovaná studie PRIME. Z tohoto nepřímého srovnání ale na rozdíl od srovnání přímého vyplývá, že nový léčivý přípravek Vectibix je sice nákladově efektivnější (dominuje) ve srovnání s léčivým přípravkem Erbitux, ale není nákladově efektivnější (je dominován) ve srovnání s léčivým přípravkem Avastin, který se v přímém srovnání jevil paradoxně jako nejméně nákladově efektivní. Na výsledcích této analýzy tak můžeme pozorovat již zmiňovanou citlivost na validitu dat, především na kvalitu vstupních dat a jejich následné metodické zpracování jako např. volbu komparátoru. Volba správného komparátoru je nezanedbatelným prvkem metodiky analýzy, kdy špatně zvolený komparátor může zcela změnit výsledek. V analýze bychom měli vycházet z guidelines (směrnic), která se mezi jednotlivými zeměmi liší. V případě této práce je např. rozdíl mezi doporučenou kombinací chemoterapie a biologické léčby, kdy dle nejnovějších doporučení ESMO (European Society for Medical Oncology) z roku 2012¹²⁸, je v Evropě používána pouze kombinace panitumumab + FOLFOX na rozdíl od USA kde je panitumumab kombinován i chemoterapeutickým režimem FOLFIRI. V této práci tak z výše uvedených důvodů nebyla tato kombinace komparována. Výsledky přímého srovnání, tedy srovnání jednotlivých druhů biologické léčby v kombinaci s chemoterapií mezi sebou navzájem, nebyly dosud publikovány. Z toho důvodu nelze výsledky diskutovat s jinými analýzami. Podklady pro tyto analýzy budou k dispozici až po vyhodnocení výsledků dvou studií, které dosud nebyly ukončeny a to US Intergroup trial (CALGB/SWOG 80405)¹²⁹ a německá studie AIO KRK-0306¹³⁰. Rozdílnost výsledků přímé a nepřímé metody je také dána specifickou oblastí tohoto hodnocení, tedy onkologií. Tato medicínská oblast se vyznačuje

¹²⁸ SCHMOLL, H. et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology*. 2012-09-25, roč. 23, č. 10, s. 2479-2516. Dostupné z: <http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/annonc/mds236>.

¹²⁹ Tamtéž

¹³⁰ STINTZING, S. et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer-subgroup analysis of patients with KRAS: mutated tumours in the randomised German AIO study KRK-0306. *Annals of Oncology*. 2012-07-02, roč. 23, č. 7, s. 1693-1699. Dostupné z: <http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/annonc/mdr571>.



výraznou heterogenitou nádorových onemocnění a od toho odvozené rozmanitosti léčebných strategií, která se poté promítá do designu klinických studií¹³¹.

CEA však není možné chápat jako prosté ocenění léčebného postupu¹³², neboť procesu hodnocení zdravotnických technologií přidává nový rozměr a to posouzení schopnosti dosažení žádoucího účinku s využitím určitých přijatelných nákladů na terapii. Stanovit však onu hranici přijatelných nákladů je problém spíše politický, obzvláště pokud se tato hodnota stane prahem pro povolování nových technologií a léků¹³³. V České republice nebyla tato hodnota zatím stanovena. Pokud však budou principy CEA využívány, nebo ustanoveny zákonem v připravované novele zákona č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, nelze se stanovení hranice ochoty platit (tzv. willingness to pay threshold) vyhnout. Bez stanovení tohoto prahu je prakticky nemožné spravedlivě rozhodnout o nákladové efektivitě hodnocené modality. V současné době je v České republice tato hranice neformálně stanovena na hodnotu dosahující výše trojnásobku HDP na obyvatele, což je částka pohybující se kolem 1,0 – 1,2 mil. Kč. Otázkou však zůstává, jak naložit s intervencemi, které překročí onu hranici. Tato situace nastává typicky u velmi drahých onkologických léků, kdy je jejich použití často otázkou dohody s plátcem zdravotní péče.

Analýza dopadu do rozpočtu (BIA) byla také provedena dle metodiky SÚKL (SP – CAU - 027)¹³⁴. I v tomto případě jsou vstupní data zatížena určitou nejistotou, danou odhady expertů, které nemusí odpovídat budoucímu vývoji počtu nemocných a tržních podmínek. Jak prokázaly výsledky analýzy v této diplomové práci, nová intervence Vectibix by v průběhu příštích pěti let zatížila rozpočet zdravotního

¹³¹ Srov. DUŠEK, L. et al. Metodické aspekty hodnocení nákladové efektivity onkologické péče z hlediska dostupnosti a analýzy klinických dat. *Postgraduální medicína, odborný časopis pro lékaře*. 2011, roč. 13, č. 8, s. 863-844.

¹³² BLEICHRODT, H. et al., *Life-cycle preferences over consumptions and health: when is cost effectiveness analysis equivalent to cost-benefit analysis?* *Journal of Health Economics*, 1999, vol. 18, p. 681-708.

¹³³ Srov. DUŠEK, L. et al. Metodické aspekty hodnocení nákladové efektivity onkologické péče z hlediska dostupnosti a analýzy klinických dat. *Postgraduální medicína, odborný časopis pro lékaře*. 2011, roč. 13, č. 8, s. 863-844.

¹³⁴ SP-CAU-027. *Postup pro hodnocení dopadu do rozpočtu*. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2012. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/sp-cau-027?highlightWords=SP-CAU-027>.



pojištění v České republice a nedošlo by tak k úspoře nákladů přímo hrazených ze zdravotního pojištění, čímž se také potvrdila stanovená hypotéza. Výsledek této analýzy by ale mohl částečně ovlivnit fakt, že v ní nejsou započítány náklady spojené s výskytem nežádoucích účinků léčby. Vectibix jako první plně humánní anti-EGFR monoklonální protilátka vykazuje dle SPC přípravku¹³⁵ snížené riziko nežádoucích reakcí, které je u dalších srovnávaných intervencí podstatně vyšší. Nežádoucí reakce zahrnují celou škálu zdravotních komplikací, které jsou po ekonomické stránce, více či méně závažné. Nejzávažnější reakce vyžadují poměrně nákladnou hospitalizaci na JIP, s touto alternativou však není v této analýze kalkulováno. Dopad do rozpočtu po zavedení Vectibixu na trh by se tak mohl částečně snížit.

Motem této práce je Maynardův citát: „Co je neekonomické, je neetické.“ Prostředků, které budou neefektivně vynaloženy v jedné oblasti zdravotnictví, se tak nebude dostávat v oblasti jiné. Snadno by tak mohlo dojít k situaci, kdy léčba prodlužující život inkurabilních pacientů, vyčerpá prostředky na léčbu základní. Otázka hodnocení zdravotnických technologií tak vedle rozměru ekonomického získává také rozměr etický. Jedná se tedy o racionální alokaci zdrojů, která ukazuje, do čeho se vyplatí investovat prostředky získané ze zdravotního pojištění, které jsou značně omezené. Dochází zde k tzv. konfliktu optimální alokace, kdy jedno rozhodnutí o určité činnosti vylučuje činnost druhou a vzniká tak etické dilema. Etické rozhodnutí, na rozdíl od rozhodnutí ekonomického, je takové rozhodnutí, které vzniklo na základě etického pravidla či zásady, a nikoliv na základě pouhé ekonomické hospodárnosti¹³⁶. V případě farmakoekonomických analýz především v onkologické péči je nutno skloubit jak stránku ekonomickou, tak i etickou, vzhledem k závažnosti onkologických onemocnění. I přes tuto závažnost je však třeba identifikovat a eliminovat léčebné postupy s inkurabilním efektem a jen malým vlivem na délku přežití a s vysokými náklady na rok života pacienta.

¹³⁵ Vectibix: panitumumab. *European medicines agency: Science Medicine Health* [online]. London, 2011 [cit. 2013-03-30]. Dostupné z: <http://www.emea.europa.eu>.

¹³⁶ GLADKIJ, Ivan. Etika v řízení zdravotní péče. In: IVANOVÁ, Kateřina a Robert KLOS. *Kapitoly z lékařské etiky*. 2004, s. 105-112.



V případě analýzy nákladové efektivity přípravku Vectibix docházíme ke dvěma odlišným výsledkům, které poukazují na potřebu standardizované práce s daty. Podle mého názoru realitu v České republice více vystihuje nepřímá metoda srovnání, která čerpá data z registru ČOS. V této analýze se ukázal být nejvíce nákladově efektivní Avastin (bevacizumab), který sice vykazuje vyšší riziko závažných nežádoucích účinků, na druhou stranu ale podání tohoto preparátu nevyžaduje testování onkogenu K-RAS. Částka za tyto testy, které se provádějí pouze ve specializovaných laboratořích, je také součástí analýzy a tvoří nezanedbatelnou částku. Je zde však potřeba zmínit nezanedbatelný fakt, že bevacizumab nemá tak velký potenciál indukovat výraznou remisi metastatického postižení (neresekovatelných jaterních metastáz) jako anti-EGFR protilátky. Dle studií CRYSTAL¹³⁷ a CELIM¹³⁸ mají anti-EGFR protilátky větší schopnost navodit resekabilitu inoperabilních jaterních metastáz, což se může odrážet v dalším způsobu léčby, prognóze a kvalitě života pacienta.

V případě analýzy do rozpočtu, docházíme k závěru, že v případě, kdy by Vectibix přebral část pacientů, kteří jsou v současné době léčeni Erbituxem, by nedošlo k finanční úspoře a náklady na léčbu IV. stádia mCRC by se mírně zvýšily. Otázkou ale zůstává, zda je benefit anti-EGFR přípravků (tedy Vectibixu-panitumumab a Erbituxu- cetuximab) natolik velký aby byly tyto léčivé přípravky, které nejsou život zachraňující, v rámci veřejného zdravotního pojištění propláceny. Podobný efekt léčby vykazuje i bevacizumab, i když s větším rizikem nežádoucích účinků, ale za značné úspory finančních prostředků, které mohou být v rámci zdravotního pojištění použity na diagnózy jako např. roztroušená skleróza, nebo tzv. orphans, tedy vzácně se vyskytující nemoci (např. nemoc motýlích křídel), kdy pacienti jenom s velkými problémy získávají potřebné prostředky na léčbu ze zdravotního pojištění. Další možností je ušetřené prostředky investovat do

¹³⁷ VAN CUTSEM, E. et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009-04-02, roč. 360, č. 14, s. 1408-1417. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0805019>.

¹³⁸ FOLPRECHT G. et al. *Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial*. *Lancet Oncology*, 2010; vol. 11, p. 38–47.



kolorektálního screeningového programu, zvýšit tak záchyt tohoto onemocnění a tím do budoucna díky včasnému záchytu ušetřit na následné nákladné léčbě.



9 ZÁVĚR

Hodnocení zdravotnických technologií (HTA) se v současné době v České republice stává základním nástrojem především při hodnocení léčiv, kde se prostřednictvím těchto hodnocení stanovuje maximální cena, výše a podmínky úhrady u nových léčivých přípravků. HTA se tak stává v době, kdy je stále více diskutována potřeba definice péče, která může být z veřejných prostředků poskytována, nezbytným nástrojem, který značně nabývá na významu. Hodnocení se ale v budoucnu nevyhnou ani léčebné postupy, používané ve zdravotní péči a nové technologie. Na proces HTA by však mělo být nahlíženo jak z úhlu pohledu klinického, kam spadá např. účinnost a bezpečnost, tak i z úhlu ekonomického, zahrnujícího celou škálu analýz nákladů. Nezanedbatelný je také pohled humanistický, který hodnotí kvalitu života¹³⁹.

Je naprosto jasné, že při současném nárůstu nových technologií, farmak a léčebných postupů, je potřebné, aby veškeré nové modality prošly tímto hodnocením a obhájily tak svoji účinnost. Ve světě je tato účinnost hodnocena prostřednictvím metody, která novou modalitu posuzuje z pohledu nákladů a přínosů. Cena modality se celosvětově přepočítává na tzv. QALY (Quality Adjusted Life Year), tedy rok života v plném zdraví. Nabývá hodnot od 0 do 1, přičemž 0 znamená smrt a 1 plné zdraví. K tomuto hodnocení slouží standardizované dotazníky, které by měly být validovány na určitý stát. V České republice prozatím tato validace nebyla provedena a QALY tak dosud není oficiálně používaným parametrem. Jeho použití je navíc podmíněno určením již dříve zmiňované hranice ochoty platit. Změny bychom se mohli dočkat s ukotvením HTA v novele zákona č. 48/1997 Sb. a po validaci dotazníků na české podmínky. Využití QALY v rámci této diplomové práce by bylo výhodné v souvislosti s hodnocením anti-EGFR protilátek, které mají větší potenciál konverze z inoperabilního metastatického onemocnění na operabilní. Tato skutečnost se tak může odrazit v hodnocení kvality života pacientem a následně ovlivnit farmakoekonomické hodnocení léčivého přípravku.

¹³⁹ Srov. FÍNEK, J. Farmakoekonomika v onkologii. *Postgraduální medicína: odborný časopis pro lékaře*. 2011, roč. 13, č. 8, s. 828-830.



V léčbě kolorektálního karcinomu a onkologii obecně došlo v posledních letech ke značnému nárůstu možností léčby i v případě inkurabilních nádorů. S nárůstem léčebných možností jde ruku v ruce nárůst cen těchto nových léčiv. Léčba takovýchto malignit sice nedokáže pacienta vyléčit, ale dokáže prodloužit život a posunout čas do progresu onemocnění. Jak dokazuje tato diplomová práce ne každá nová intervence vstupující na trh je jednoznačně nákladově efektivnější, než intervence standardně používané. I přes to nelze HTA chápat jako metodu, která vede k pouhé úspoře prostředků nebo jako nástroj marketingu¹⁴⁰, musí být chápána jako samostatná vědecká disciplína. Jako taková by měla veškeré zdravotnické prostředky posuzovat z mnoha úhlů pohledu, tedy nejenom po stránce ekonomické.

Z tohoto důvodu nelze tedy nový léčivý přípravek Vectibix označit za jednoznačně nákladově neefektivní. Při přímém srovnání ve s léčivým přípravkem Erbitux je Vectibix levnější a účinnější. Při přímém srovnání s Avastinem se však Vectibix jeví jako méně účinný a navíc dražší. Výhodou Vectibixu oproti Avastinu je však vzhledem k jeho složení menší riziko nežádoucích účinků, což je pro pacienta i plátce zdravotní péče velkým benefitem. Nabízí se zde ale především etická otázka zda z veřejných finančních prostředků léčit neléčitelné, respektive jaký má smysl vynakládat na léčbu onemocnění se špatnou prognózou nemalé finanční prostředky. Navíc pokud zde existuje možnost biologické léčby, která vykazuje velmi podobný efekt léčby a která zároveň rozpočet zdravotního pojištění zatěžuje podstatně menší měrou.

Dle rozhodnutí SÚKL ze dne 24. 8. 2012 získal léčivý přípravek Vectibix úhradu při léčbě IV. stádia mCRC. Jaký bude skutečný nákladový dopad do zdravotního pojištění, se ukáže v příštích letech. Tato práce tak může posloužit v následné diskuzi o splnění očekávání od tohoto léčivého přípravku, nebo může být chápána také jako metodická příručka na příkladu podkladů pro získání úhrady nového léčivého přípravku.

¹⁴⁰ Srov. FÍNEK, J. Farmakoeconomika v onkologii. *Postgraduální medicína: odborný časopis pro lékaře*. 2011, roč. 13, č. 8, s. 828-830.



LITERATURA A PRAMENY

MONOGRAFICKÉ PUBLIKACE

CICVÁRKOVÁ, M., *Využití farmakoekonomiky a dalších ekonomických metod v lékové politice. Mezinárodní komparace*. Brno, 2006. Bakalářská práce. Masarykova univerzita. Vedoucí práce Ing. Robin Šebesta.

DUŠEK, Ladislav. et al. *Czech cancer care in numbers: 2008-2009*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, a. s., 2009. ISBN 978-80247-3244-2.

GLADKIJ, Ivan. Etika v řízení zdravotní péče. In: IVANOVÁ, Kateřina a Robert KLOS. *Kapitoly z lékařské etiky*. 2. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2004, s. 105-112. ISBN 80-244-0892-9.

KOUBEK, J., *Řízení lidských zdrojů: základy moderní personalistiky*. 4. vyd. Praha: Management Press, 2007, 399 s. ISBN 978-80-7261-168-3.

PRÁZNOVCOVÁ, L., STRNAD, L. *Zdraví, zdravotnictví a léková politika*. 1.vyd. Praha: Maxdorf s.r.o., 2005, ISBN 80-7345-075-5.

VLČEK, J., R., DALECKÁ. *Základy farmakoepidemiologie, farmakoekonomiky, farmakoinformatiky*. 2., přeprac. a rozš. vyd. Praha: Remedia, c2005, 88 s. ISBN 80-903-5550-1.

ODBORNÉ SERIÁLOVÉ PUBLIKACE A KLINICKÉ STUDIE

AMADO, G., R., M., WOLF, M., PEETERS et al. Wild-Type KRAS Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008, vol. 26, č. 10, s. 1626-1634. Dostupné z: <http://jco.ascopubs.org/content/26/10/1626.full.pdf>.

BLEICHRODT, H., QUIGGIN, J., Life-cycle preferences over consumptions and health: when is cost effectiveness analysis equivalent to cost-benefit analysis? *Journal of Health Economics*, 1999, vol. 18, p. 681-708.

BÜCHLER, T. Strategie a cíle léčby nemocných s kolorektálním karcinomem. *Kolorektální karcinom 2009*. 2009, roč. 5, speciální příloha, s. 31-37. ISSN 1801-1209.



CASSIDY J., CLARKE S., DÍAZ-RUBIO E. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *British Journal of Cancer*. 2011, č. 105, s. 58-64. ISSN 0007-0920. DOI: 10.1038/bjc.2011.201. Dostupné z: <http://www.nature.com/bjc/journal/v105/n1/full/bjc2011201a.html>.

DOLEŽAL, T., B. ŘÍHOVÁ, R. DEMLOVÁ a L. DUŠEK. Principy farmakoekonomického hodnocení: světové trendy a česká realita. *Postgraduální medicína*. 2011, roč. 13, č. 8, s. 825-827. ISSN 1212-4184.

DOUILLARD J., Y., S. SIENA, J., CASSIDY et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, č. 28, s. 4697–4705.

DUŠEK, L., V., KANDRAL a P., BRABEC. Metodické aspekty hodnocení nákladové efektivity onkologické péče z hlediska dostupnosti a analýzy klinických dat. *Postgraduální medicína, odborný časopis pro lékaře*. 2011, roč. 13, č. 8, s. 863-844.

FERLAY, J., D. M. PARKIN a E. STELIAROVA-FOUCHER. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *European Journal of Cancer*. 2010, roč. 46, č. 4, s. 765-781. ISSN 09598049. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804909009265>.

FÍNEK, J. Farmakoekonomika v onkologii. *Postgraduální medicína: odborný časopis pro lékaře*. 2011, roč. 13, č. 8, s. 828-830. ISSN 1212-4184.

FÍNEK, J. Farmakoekonomika adjuvantní léčby kolorektálního karcinomu III. stádia. *Edukační sborník, XXXVI. 2012. Brněnské onkologické dny*, s. 65.

FOLPRECHT G, GRUENBERGER T, BECHSTEIN WO et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncology*, 2010; vol. 11, p. 38–47.

GOLDBERG, R. M., M. L. ROTHENBERG, E. VAN CUTSEM et al. The Continuum of Care: A Paradigm for the Management of Metastatic Colorectal Cancer. *The Oncologist*. 2007-01-01, roč. 12, č. 1, s. 38-50. ISSN 1083-7159. DOI:10.1634/theoncologist.12-1-38.

KRZYZANOWSKA, M., PINTILIE, M., TANNOCK, IF., Factors associated with failur to publish large randomized trials presented at an oncology meeting. *The Journal of the American Medical Association*, 2003, vol. 290, p. 495-501.

Modrá kniha České onkologické společnosti. 15. vyd. Brno: Česká onkologická společnost ČSL JEP, 2012. ISBN 978-80-904989-0-7. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/>.



NORDLINGER, B., H., SORBYE, B., GLIMELIUS et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2008, roč. 371, č. 9617, s. 1007-1016. ISSN 01406736. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673608604559>.

ŘÍHOVÁ, B., Metodologie farmakoekonomických studií včetně CEA analýz. *Postgraduální medicína: odborný časopis pro lékaře*. 2011, roč. 13, č. 8, s. 820-824.

SCHMOLL, H. J., E. VAN CUTSEM, A. STEIN, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology*. 2012-09-25, roč. 23, č. 10, s. 2479-2516. ISSN 0923-7534. Dostupné z: <http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/annonc/mds236>.

SLAVÍČEK, L., V. BENEŠOVÁ, S. CAHOVÁ, V. JANOVSKÝ, J. BARTOŠ, M. LYSÝ, P. BRABEC, L. DUŠEK a Z. BORTLÍČEK. Panitumumab v léčbě kolorektálního karcinomu v České republice. *Farmakoterapie*. 2012, roč. 8, č. 2., s. 182-185.

STINTZING, S., L. FISCHER VON WEIKERSTHAL, T. DECKER, U. et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer-subgroup analysis of patients with KRAS: mutated tumours in the randomised German AIO study KRK-0306. *Annals of Oncology*. 2012-07-02, roč. 23, č. 7, s. 1693-1699. ISSN 09237534.

TOL, J., M. KOOPMAN, A. CATS et al. Chemotherapy, Bevacizumab, and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009-02-05, roč. 360, č. 6, s. 563-572. ISSN 0028-4793. DOI: 10.1056/NEJMoa0808268. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0808268>.

TOURNIGAND, C. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2003-12-02, roč. 22, č. 2, s. 229-237. ISSN 0732-183x. DOI: 10.1200/JCO.2004.05.113. Dostupné z: <http://www.jco.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2004.05.113>.

VAN CUTSEM, E., C-H., KAHNE, Erika HITRE et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009-04-02, roč. 360, č. 14, s. 1408-1417. ISSN 0028-4793. DOI: 10.1056/NEJMoa0805019. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0805019>.

VAN CUTSEM, E., PEETERS M., SIENA S. et al. Open-Label Phase III Trial of Panitumumab Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone in Patients With Chemotherapy-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007-05-01, roč. 25, č. 13, s. 1658-1664. ISSN 0732-183x. Dostupné z: <http://www.jco.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2006.08.1620>.



ELEKTRONICKÉ MONOGRAFIE, SERÁLOVÉ PUBLIKACE A DOKUMENTY

BÜCHLER T. Systémová terapie relapsu kolorektálního karcinomu. *Remedia*, 2008; č. 18, s. 424–429. Dostupné: <http://www.remédia.cz/Clanky/Farmakoterapie/Systemova-terapie-relapsu-kolorektalniho-karcinomu/6-L-k1.magarticle.aspx>.

Databáze léků: Vectibix. SÚKL. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. 2010, 2012 [cit. 2012-10-10]. Dostupné: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0029249&tab=info>.

DEML, J., Životní cyklus léčivého přípravku. In: *PharmAround: interaktivní platforma* [online]. Brno, 2012 [cit. 2012-10-18]. Dostupné z: <http://www.pharmaround.cz/userfiles/file/Prednasky/Lifecycle.pdf>.

DOLEŽAL, T., Základní farmakoekonomické metody a pojmy. *Česká a slovenská psychiatrie* [online]. 2010, roč. 106, č. 1, s. 30-32 [cit. 2012-10-19]. ISSN 1212-0383. Dostupné z: <http://www.cspsychiatr.cz/detail.php?stat=5>.

DURDA, L. Analýza procesu tvorby a realizace lékové politiky v České republice, [on-line, cit. 2006-10-06], Dostupné na <http://www.ipvz.cz/download.aspx?item=1080&/>.

DUŠEK, L., J. ABRAHÁMOVÁ, J. MUŽÍK, O. MÁJEK, T. PAVLÍK, J. KOPTÍKOVÁ, R. VYZULA a J. FÍNEK. Epidemiologie kolorektálního karcinomu v ČR. *Screening kolorektálního karcinomu* [online]. 2012 [cit. 2012-10-03]. Dostupné z: <http://www.kolorektum.cz/index.php?pg=pro-odborniky--epidemiologie-kolorektalniho-karcinomu--epidemiologie-kolorektalniho-karcinomu-v-cr>.

DUŠEK, L., J. ABRAHÁMOVÁ, J. MUŽÍK, O. MÁJEK, T. PAVLÍK, J. KOPTÍKOVÁ, R. VYZULA a J. FÍNEK. Epidemiologie kolorektálního karcinomu v ČR. *Screening kolorektálního karcinomu* [online]. 2012 [cit. 2012-10-03]. Dostupné z: www.kolorektum.cz. *EUNetHTA: European network for Health Technology Assessment* [online]. 2013 [cit. 2013-03-20]. Dostupné z: <http://www.eunetha.eu/>.

HOROVÁ, R., Co to jsou klinické studie?. *Sestra* [online]. 2006, č. 4 [cit. 2012-10-19]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/sestra/co-to-jsou-klinicke-studie-277585>.

HOŘEJŠÍ, J., Panitumumab v léčbě kolorektálního karcinomu. In: *Medical Tribune CZ* [online]. 2012 [cit. 2012-10-03]. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/13817>.

INAHTA: international network of agencies for health technology assessment [online]. 2013 [cit. 2013-03-20]. Dostupné z: <http://www.inahta.net/>.



IQWiG: institut für qualität und wirtschaftlichkeit im gesundheitswesen [online]. 2013 [cit. 2013-03-20]. Dostupné z: www.iqwig.de.

ISPOR: international society for pharmacoeconomics and outcomes research [online]. 2013 [cit. 2013-03-20]. Dostupné z: <http://www.ispor.org/>.

Klinické hodnocení léčiv. *SÚKL: Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha, 2010, 2012 [cit. 2012-10-19]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/klinicke-hodnoceni-leciv>.

Klinické registry. ČOS ČLS JEP. *LINKOS* [online]. 2013 [cit. 2013-03-29]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/sledovani-a-predikce-dat-v-onkologii/klinicke-registry/>.

Národní onkologický registr: (NOR). ÚZIS ČR. *Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR* [online]. Praha, 2010, 2013 [cit. 2013-02-14]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/registry-nzis/nor>.

Národní onkologický registr: NOR. *Ústav zdravotnických informací a statistiky* [online]. 2010, 2012 [cit. 2012-10-16]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/registry-nzis/nor>.

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence [online]. 2012 [cit. 2013-03-20]. Dostupné z: <http://www.nice.org.uk/>.

NOP on-line: národní onkologický program [online]. Česká onkologická společnost, 2012 [cit. 2012-10-16]. Dostupné z: <http://www.onconet.cz/narodni-onkologicky-program>.

PBAC: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee [online]. Commonwealth of Australia, 2007 [cit. 2013-03-20]. Dostupné z: <http://www.health.gov.au>.

PRACOVNÍ SKUPINA PRO TVORBU GUIDELINES ČFES. *Návrh směrnice pro farmakoekonomická hodnocení v ČR České farmakoekonomické společnosti*. Praha, 2011, 19 s. Dostupné z: http://www.farmakoekonomika.cz/vyzkum_161.htm.

Přehled nejdůležitějších právních předpisů. *SÚKL: Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. 2010, 2012 [cit. 2012-10-18]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/prehled-nejdulezitejsich-pravnich-predpisu>.

ŘÍHOVÁ, B., FE v procesu stanovování cen a úhrad léčivých přípravků. In: *PharmAround: interaktivní platforma* [online]. 2011, 2012 [cit. 2012-10-23]. Dostupné z: <http://www.pharmaround.cz/cz/materialy-a-publikace/materialy-z-odbornych-prednasek/stanovovani-cen-a-uhrad-lecivych-pripravku/>.

SP-CAU-027. *Postup pro hodnocení dopadu do rozpočtu*. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2012. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/sp-cau-027?highlightWords=SP-CAU-027>.

SP-CAU-028. *Postup pro hodnocení nákladové efektivity*. Praha: SÚKL, 2013. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/sp-cau-028>.



Státní ústav pro kontrolu léčiv. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001-2012 [cit. 2012-10-19]. Dostupné z: <http://cs.wikipedia.org/wiki/S%C3%9AKL>.

VAN CUTSEM, E., B. NORDLINGER a A. CERVANTES. Advanced colorectal cancer: ESTRO clinical practice guidelines for treatment. *ESMO* [online]. 2012 [cit. 2012-10-23]. Dostupné z: <http://www.esmo.org/education-research/esmo-clinical-practice-guidelines/topics/gastrointestinal-tumors.html>.

Vectibix: panitumumab. *European medicines agency: Science Medicine Health* [online]. London, 2011 [cit. 2013-03-30]. Dostupné z: <http://www.emea.europa.eu>.

Změny v cenové a úhradové regulaci platné od ledna 2008. *SÚKL: Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha, 2010, 2012 [cit. 2012-10-23]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/zmeny-v-cenove-a-uhradove-regulaci-platne-od-ledna-2008>.

PANEL EXPERTŮ

Expertní skupina pro problematiku kolorektálního nádoru: prof. MUDr. Jindřich Fínek, PhD. (Fakultní Nemocnice Plzeň), MUDr. Jiří Tomášek (Masarykův onkologický ústav) a MUDr. Petr Pospíšil (Masarykův onkologický ústav).



SEZNAM ZKRATEK

- AVEL – Asociace velkodistributorů léčiv
- BIA – Budget – Impact Analysis (analýza dopadu do rozpočtu)
- BSC – best supportive care (nejlepší podpůrná léčba)
- CEA – Cost – Effectiveness Analysis (analýza nákladové efektivity)
- CUA – Cost – Utility Analysis (analýza nákladové užitečnosti)
- ČOS – Česká onkologická společnost
- ČSL JEP – Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně
- ČSÚ ČR – Český statistický úřad ČR
- EGFR – Epidermal growth factor receptor (receptor epidermálního růstového faktoru)
- EMA – European Medicines Agency (Evropská agentura pro léčivé přípravky)
- ENCR – European Network of Cancer Registers (Evropská síť onkologických registrů)
- ESMO – European Society for Medical Oncology (Evropská společnost pro lékařskou onkologii)
- EU – Evropská Unie
- EUnetHTA – European network for Health Technologies Assessment (Evropská síť pro hodnocení zdravotnických technologií)
- FDA – Food and Drug Administration (Úřad pro kontrolu potravin a léčiv)
- GCP – Good clinical practice (správný klinický postup)
- HDP – hrubý domácí produkt
- HTA – Health Technologies Assessment (hodnocení zdravotnických technologií)
- IACR – International Association of Cancer Registers (Mezinárodní asociace onkologických registrů)
- ICER – Incremental Cost Effectiveness Ratio (inkrementální poměr nákladové efektivity)
- INATHA – The International Network of Agencies for Health Technologies Assessment (Mezinárodní síť agentur pro hodnocení zdravotnických technologií)



IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Institut pro kvalitu a efektivitu ve zdravotnictví)

ISPOR - International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (Mezinárodní společnost pro farmakoekonomiku a výzkum)

KH/KS – klinické hodnocení / klinická studie

KOC – komplexní onkologické centrum

LYG – Life Year Gained (rok získaného života)

mCRC – metastatický kolorektální karcinom

NCCN – National Comprehensive Cancer Network (celostátní komplexní síť)

NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence (Národní institut pro zdraví a kvalitu)

NOP – Národní onkologický program

NOR ČR – Národní onkologický registr ČR

OS – overall survival (celková doba přežití)

PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Poradní farmaceutický výbor)

PFS – progression free survival (doba přežití do progresu)

QALY – Quality Adjusted Life Year (rok života v plném zdraví)

RFA – radiofrekvenční ablace

SBRT – stereotaktická radioterapie

SBU - The Swedish Council on Health Technology Assessment (Švédská agentura pro hodnocení zdravotnických technologií)

SPC – Summary of Product Characteristics (souhrnné údaje o přípravku)

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

TACE – chemoembolizace

ÚZIS – Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR

VZP – Všeobecná zdravotní pojišťovna

WHO – World Health Organization (Světová zdravotnická organizace)

WTP – willingness to pay (ochota platit)



SEZNAM OBRÁZKŮ

Graf 1. Časový vývoj incidence a mortality kolorektálního karcinomu (1977-2009)..	10
Graf 2. Zastoupení klinických stádií kolorektálního karcinomu v čase (1977-2009) ..	11
Obrázek 1. Schématické znázornění analýzy dopadu na rozpočet	51



SEZNAM TABULEK

Tabulka 1. Kolorektální karcinom jako další primární nádor u téhož pacienta.....	12
Tabulka 2. Základní léky používané v systémové terapii kolorektálního karcinomu ..	15
Tabulka 3. Cíle farmakoeconomiky a lékové politiky	31
Tabulka 4. Rozdíly mezi klinickým výzkumem a farmakoeconomikou.....	31
Tabulka 5. Nezbytné podklady pro analýzu dopadu na rozpočet	48
Tabulka 6. Souhrn analýzy nákladové efektivity (základní parametry)	55
Tabulka 7. Přehled odpovědí panelu expertů.....	57
Tabulka 8. Odhad cílové populace léčící se biologickou léčbou v 1. linii pro roky 2013-2017	60
Tabulka 9. Odhad počtu pacientů, léčených chemoterapií (FOLFOX) v 1. linii pro roky 2013-2017	61
Tabulka 10. Cenové kalkulace pro léčivé přípravky používané v 1. linii metastatického kolorektálního karcinomu (ve zvětšeném formátu viz příloha 3).....	63
Tabulka 11. Demografické a klinické charakteristiky (srovnání Avastin, Erbitux, Vectibix)	66
Tabulka 12. Analýza nákladové efektivity (CEA).....	67
Tabulka 13. Výsledky jednocestné analýzy senzitivity pro CEA.....	68
Tabulka 14. Souhrn analýzy dopadu do rozpočtu v období 2013-2017 (základní parametry).....	69
Tabulka 15. Vývoj nákladů na léčivé prostředky používané při léčbě 1. linie metastatického kolorektálního karcinomu	72
Tabulka 16. Rozdíl nákladů na léčbu 1. linie metastatického kolorektálního karcinomu	73
Tabulka 17. Výsledky jednocestné analýzy senzitivity pro BIA (prošetřenost onkogenu K-RAS)	75



SEZNAM PŘÍLOH

- Příl. 1..... Dotazník pro výběr základní populace pro léčbu 1. linie mCRC (% odhady pro rok 2013)
- Příl. 2..... Rozhodovací diagram pro výběr základní populace pro léčbu 1. linie mCRC (% odhady pro rok 2013)
- Příl. 3..... Kalkulace léčivých přípravků při léčbě 1. linie mCRC (ceny léčiv z roku 2013)



Příloha 1. Dotazník pro výběr základní populace pro léčbu 1. linie mCRC (% odhady pro rok 2013)

Dotazník

Vážený pane, vážená paní,

jmenuji se Veronika Urbánková a jsem studentkou posledního ročníku Fakulty zdravotnických studií (obor Management zdravotnictví) Univerzity Palackého v Olomouci. Pro svoji diplomovou práci jsem si vybrala téma „**Analýza nákladové efektivity a výpočet dopadů do rozpočtu zdravotního pojištění v České republice u přípravku Vectibix (panitumumab) v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu**“. Pro kvalitní zpracování tohoto tématu je nutné provést expertní odhady, týkající se cílové populace, která by v budoucnu mohla být léčena novým léčivým přípravkem Vectibix (panitumumab). Expertní odhady se budou týkat let 2013-2017. Tímto bych Vás ráda požádala o podrobné přečtení otázek a jejich následné zodpovězení.

Vaše jméno a všechna data budou využita pouze jako podklad pro moji diplomovou práci.

Předem děkuji za Vámi věnovaný čas!

- 1. Kolik procent pacientů ze základní populace (nově diagnostikovaní pacienti s mCRC + relaps pacientů z předcházejících let) je dle Vašeho odhadu aktivně léčeno v 1. linii metastazujícího kolorektálního karcinomu?**

.....

- 2. Jaké je procentuální zastoupení pacientů, kteří jsou léčeni v komplexních onkologických centrech (základem pro tento odhad je populace, která je aktivně léčena v 1. linii metastazujícího kolorektálního karcinomu)?**

.....



3. Jaké je procento pacientů s vyšetřeným onkogenem K-RAS v 1. linii metastazujícího kolorektálního karcinomu (základem pro tento odhad je populace, která je aktivně léčena v 1. linii metastazujícího kolorektálního karcinomu v komplexních onkologických centrech)?

.....

4. Jaké je procento pacientů s nemutovaným onkogenem K-RAS v 1. linii metastazujícího kolorektálního karcinomu (základem pro tento odhad je populace, která je aktivně léčena v 1. linii metastazujícího kolorektálního karcinomu v komplexních onkologických centrech a má provedeno vyšetření K-RAS)?

.....

5. Jakému procentu pacientů v 1. linii metastatického kolorektálního karcinomu, bude v roce 2013 podán Erbitux (základem pro tento odhad je populace, která je aktivně léčena v 1. linii metastazujícího kolorektálního karcinomu v komplexních onkologických centrech a má provedeno vyšetření K-RAS s diagnostikovaným nemutovaným typem)?

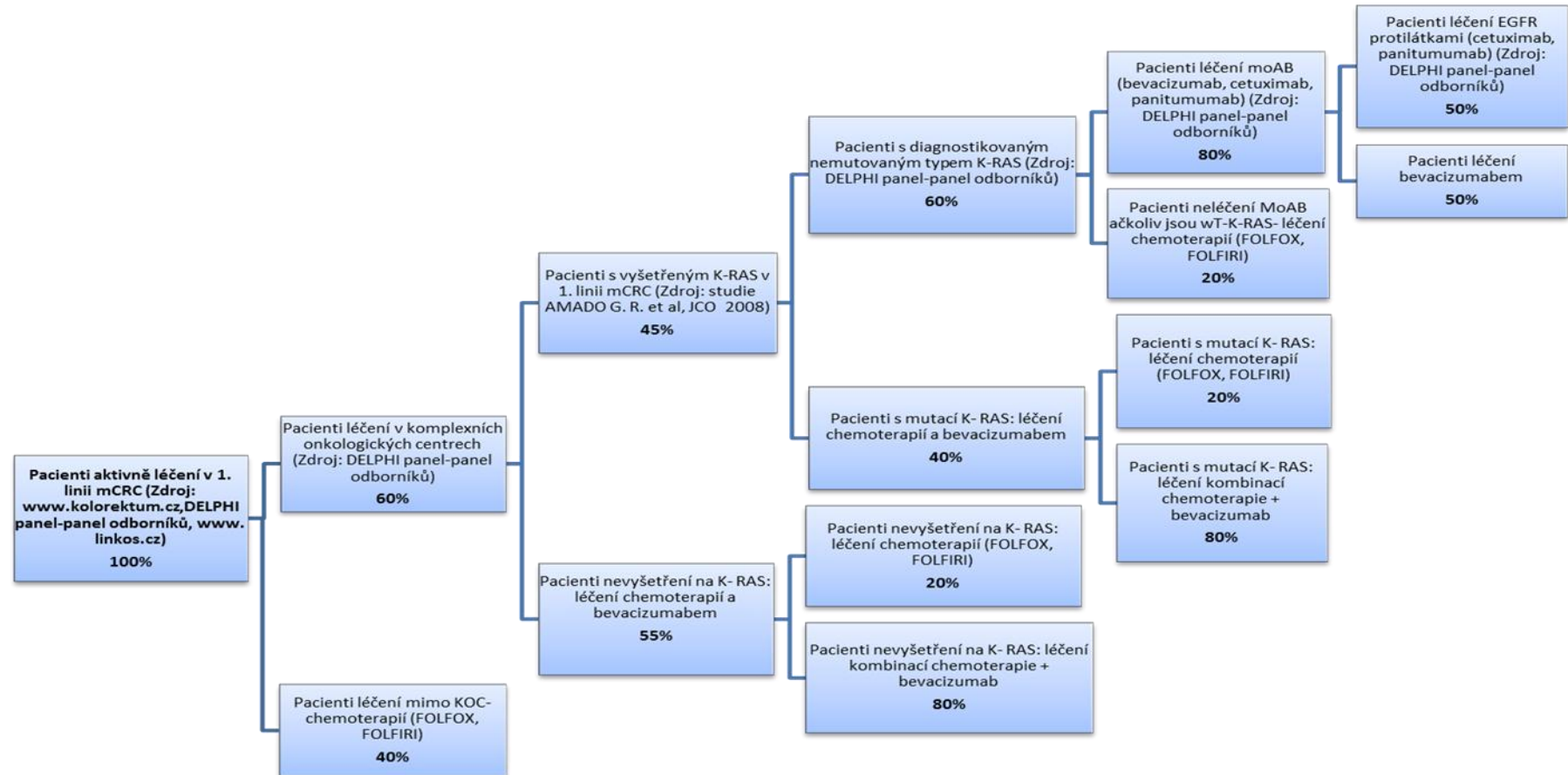
.....

6. Jakým způsobem se bude po vstupu Vectibixu na trh v letech 2013-2017 dle Vašeho názoru měnit procentuální poměr počtu pacientů pro Erbitux/Vectibix?

.....



Příloha. 2: Rozhodovací diagram pro výběr základní populace pro léčbu 1. linie mCRC (% odhady pro rok 2013)




Příloha 3: Kalkulace léčivých přípravků při léčbě 1. linie mCRC (ceny léčiv z roku 2013)

Léčivý přípravek	Vectibix	Erbitux	Avastin	FOLFOX (FOLFOX4)			FOLFIRI
Léčivá látka	panitumumab	cetuximab	bevacizumab	oxaliplatina	5-fluorouracil (5-fluorouracil EBEWE)	leukovorin (calcium folinate)	irinotekan
Doporučené dávkování	6 mg/kg tělesné hmotnosti	úvodní dávka 400 mg/ m2 tělesného povrchu, další dávky 250 mg/m2 tělesného povrchu	5 mg/kg tělesné hmotnosti	85 mg/m2 tělesného povrchu	400 mg/m2 tělesného povrchu i.v.bolus + 600 mg/m2 i.v. inf.	200 mg/m2 tělesného povrchu	180 mg/m2 tělesného povrchu
Frekvence dávkování	1 x za dva týdny	1 x za týden	1 x za dva týdny	1 x za dva týdny			1 x za dva týdny
Počet cyklů (medián počtu cyklů dle studie PRIME)	11	22	11	11			11
Velikost balení léčivého přípravku	1 x 5 ml (síla 20 mg/ml)	1 x 20 ml (síla 5 mg/ml)	1 x 4 ml (síla 25 mg/ml)	1 x 100 ml (síla 5 mg/ml)	1 x 10 ml (síla 50 mg/ml)	1 x 5 ml (síla 10 mg/ml)	1 x 5 ml (síla 20 mg/ml)
Maximální úhrada LP ze zdravotního pojištění	12 235,63 Kč	6 119,55 Kč	8 158,24 Kč	6 728,54 Kč	68,32 Kč	144,68 Kč	2 389,16 Kč
Náklady léčivého přípravku/ 1 cyklus	6 mg/kg=6 x 75=450 mg (4,5 balení x 12 235,63=55 060,34 Kč)	Úvodní dávka 400 mg/m2=400 x 1,73=692 mg(6,92 balení x 6 119,55 Kč=42 347,29 Kč), běžná dávka 250 x 1,73=432,5 mg (4,325 balení x 6 119,55 Kč=26 467,05 Kč)	5 mg/kg=5 x 75=375 mg (3,75 balení x 8 158,24 Kč=30 593,4 Kč)	85 mg/m2=85 x 1,73=147,05 mg (0,294 balení x 6 728,54 Kč= 1 978,19 Kč)	400 mg/m2=400 x 1,73=692 mg (1,384 balení x 68,32 Kč= 94,55 Kč)+ 600 mg/m2=600 x 1,73=1038 mg (2,08 balení x 68,32= 142,11 Kč) = 236,66 Kč	200 mg/m2=200 x 1,73=346 mg (6,92 balení x 144,68 Kč= 1 001,19 Kč)	180 mg/m2=180 x 1,73=311,4 mg (3,114 balení x 2 389,16 Kč=7 439,84 Kč)
Náklady na medián počtu cyklů celkem	605 663,74 Kč	598 155,34 Kč	336 527,40 Kč	35 376,44 Kč			95 454,59 Kč